

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT TOTAL DENGAN
ATEROSKLEROSIS ARTERI KAROTIS INTERNA PADA PASIEN
PASKA STROKE ISKEMIK**

*Relations Between Total Leucocyte Count and Internal Carotid Artery
Atherosclerosis in Post Ischemic Stroke Patient*



Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf

Agus Supriyatna

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2010**

TESIS

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT TOTAL
DENGAN ATEROSKLEROSIS ARTERI KAROTIS INTERNA
PADA PASIEN PASKA STROKE ISKEMIK**

Disusun oleh

Agus Supriyatna
G4A005042

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 25 November 2010
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama



Dr. Aris Catur Bintoro.SpS
NIP. 196407081991021001

Pembimbing Kedua



Prof. Dr. M. Widiastuti PAK(K), SpS(K), MSc.
NIP: 194412071969102001

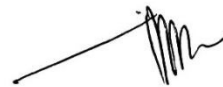
Mengetahui,

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca sarjana UNDIP



Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM(K)
NIP. 194906171978021001

Ketua Program Studi
Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran UNDIP



dr. Aris Catur Bintoro, SpS
NIP. 196407081991021001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Nopember 2010

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Agus Supriyatna
 Tempat / Tanggal Lahir : Jakarta, 3 Agustus 1969
 Agama : Islam
 Alamat : Jl. Raya jepara-bangsri km 10.
 Mlonggo. Jepara

A. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SD Negeri Grogol 1 Jakarta Barat : Lulus tahun 1982
2. SMP Negeri 83 Jakarta : Lulus tahun 1985
3. SMA Negeri 16 Jakarta : Lulus tahun 1988
4. FK UNDIP Semarang : Lulus tahun 1995
5. PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP : 2006 – sekarang

B. RIWAYAT PEKERJAAN

1. Dokter PTT Puskesmas Mlonggo I Jepara tahun 1996-1999
2. Kepala Puskesmas Mlonggo II Jepara tahun 1999-2001
3. Kepala Puskesmas Mlonggo I Jepara tahun 2001-2006

C. RIWAYAT KELUARGA

1. Nama Istri : Santi Wulandari. S.Sos
2. Anak : Ananta Faiq Fadhlurrohman
 Athila Fais Faustarangga
3. Nama Orang Tua
 - a. Nama Ayah : Sudiro
 - b. Nama Ibu : Sarmunah (Almarhum)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan berkah dan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“ Hubungan Jumlah Leukosit Total dengan Aterosklerosis Arteri Karotis Interna Pada Pasien Paska Stroke Iskemik “**,

Tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan penulis. Namun karena bimbingan guru-guru penulis dan dorongan keluarga dan teman maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan ini, karenanya pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, Sp.And selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan Prof. Ir. Eko Budiharjo, MSc selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan (periode 2003-2006) beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas

Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

2. dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan Prof. Dr. Kabulahman, Sp.KK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini dan dr. Budi Riyanto, Sp.PD-KTI, MSc selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

5. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. H.M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang periode tahun 2006-2008 yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
6. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
7. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K) selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
8. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S sebagai Pembimbing Utama penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

9. Prof.Dr.MI. Widiastuti PAK(K),SpS(K), MSc, sebagai Pembimbing Kedua penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
10. Prof. Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.Park sebagai nara sumber, Prof. Dr. H. Tjahjono, Sp.PA(K). FIAC, Prof. Dr. Amin Husni, PAK,SpS(K), M.Sc dan Dr. Neni Susiloningsih, M.Si, sebagai tim penguji yang telah berkenan memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut mengenai pelaksanaan penelitian tesis.
11. Dr. Dani Rahmawati, SpS(K) selaku dosen wali penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan selama pendidikan hingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
12. Bapak dan Ibu Guru saya, dr. Setiawan, Sp.S(K), dr. R.B. Wirawan, Sp.S(K), dr. M. Noerjanto, Sp.S(K), dr. H.M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K), Prof. dr. M.I. Widiastuti Samekto, PAK, MSc, Sp.S(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, MSc, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K), dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K), dr. Aris Catur, Sp.S, dr. Retnaningsih, Sp.S-KIC, dr. Hexanto Muhartomo, MKes, Sp.S, dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.S, dr. Herlina Suryawati, Sp.S, dr. Tri Anggoro Budisulistyo, Sp.S, dr. Suryadi, Sp.S, MSi.Med, selaku staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah

memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialisasi ini.

13. Seluruh sahabat seperjuangan dr.Yelly, dr.Yuda, dr.Saunders, dr.Darmawan, Sahabat satu kost dr.Edy Mulyanto, dan rekan sejawat PPDS I yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas kerjasama, saling membantu dan saling memotivasi.
14. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan terima kasih atas segala kerjasama, saling mengisi dan memotivasi.
15. Pasien-pasien yang menjadi responden penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini.
16. Khususnya untuk isteriku tercinta Santi Wulandari dan anakku Ananta dan Athila, yang dengan penuh kesabaran dan pengorbanan senantiasa memberikan cinta kasih yang besar, doa, semangat, dorongan dan motivasi dalam menempuh pendidikan ini. Ucapan terimakasih juga untuk Ayahanda Bapak Sudiro, Ibunda Emak Sarmunah(Alm), Mertua Papah H Obing(Alm) dan Mamah Asih, atas doa restunya. Kakaku Mbak Tati, Adik-adikku Ato, Eti, Windi, Diah, Bani dan keluarga serta seluruh keluarga lainnya atas dorongan, pengertian, curahan kasih sayang dan doa tulusnya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis ucapkan terima kasih dan memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat

memberikan bekal bagi penulis, untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak bila dalam proses pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari terdapat tutur kata dan sikap yang kurang berkenan di hati.

Semoga Allah Yang Maha Kuasa dan Maha Pengasih memberkati dan melimpahkan rahmat serta karuniaNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Nopember 2010

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	1
HALAMAN PENGESAHAN	2
PERNYATAAN.....	3
RIWAYAT HIDUP.....	4
KATA PENGANTAR.....	5
DAFTAR ISI.....	11
DAFTAR GAMBAR.....	15
DAFTAR TABEL.....	16
DAFTAR LAMPIRAN.....	17
ABSTRAK.....	18
 BAB 1 PEBDAHULUAN	 20
1.1 Latar belakang masalah	20
1.2 Perumusan Masalah	22
1.3 Tujuan Penelitian	23
1.3.1 Tujuan Umum.....	23
1.3.2 Tujuan Khusus	23
1.4 Manfaat Penelitian	23
1.5 Originalitas Penelitian	25

BAB 2	TINJAUAN PUSTAKA.....	28
2.1.	Tinjauan Umum Stroke Iskemik.....	28
2.1.1.	Definisi dan Klasifikasi stroke	28
2.1.2.	Patofisiologi Stroke	29
2.1.3	Inflamasi pada stroke iskemik.....	32
2.1.4.	Paska Stroke Iskemik	33
2.2.	Aterosklerosis	35
2.2.1.	Aterosklerosis dan Inflamasi Pada Stroke Iskemik..	35
2.2.2.	Faktor resiko Aterosklerosis dan Stroke Iskemik...	40
2.2.3.	Ketebalan Tunika Intima Media dan Ultrasonografi Duplex.....	48
2.3.	Leukosit	50
2.3.1.	Leukosit sebagai sel inflamasi	50
2.3.2.	Leukosit dan Faktor Risiko Stroke	53
2.4.	Hubungan Leukosit dan Aterosklerosis pada Stroke Iskemik	55
2.5.	Kerangka Teori	58
2.6.	Kerangka Konsep	60
2.7.	Hipotesis	60
BAB 3	METODE PENELITIAN	61
3.1.	Rancangan Penelitian	61
3.2.	Waktu Penelitian	61
3.3.	Tempat penelitian	61

3.4.	Rancang Bangun Penelitian	61
3.5.	Populasi dan Sampel	62
3.5.1	Populasi target	62
3.5.2	Populasi terjangkau	62
3.5.3.	Sampel penelitian	62
3.5.4.	Kriteria Inklusi	62
3.5.5	Kriteria Eksklusi	62
3.5.6.	Besar Sampel	63
3.6.	Identifikasi Variabel	64
3.7.	Definisi Operasional	65
3.8.	Alur Penelitian	67
3.9.	Prosedur Penelitian	68
3.10.	Analisis Data	69
3.11.	Etika Penelitian	69
BAB 4	HASIL PENELITIAN	70
4.1.	Karakteristik Subyek Penelitian	70
4.2.	Hasil analisis bivariat faktor risiko dengan ketebalan tunika intima media dan leukosit	72
4.3.	Hasil analisis bivariat jumlah leukosit total dengan ketebalan tunika intima media dan aterosklerosis	74
4.4	Hasil analisis bivariat variabel kategori faktor risiko dengan aterosklerosis	77

4.5.	Analisis multivariat faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian aterosklerosis	79
BAB 5	PEMBAHASAN	80
BAB 6	SIMPULAN DAN SARAN	87
	DAFTAR PUSTAKA	89
	LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Disfungsi endotel : adesi dan migrasi lekosit kedalam dinding arteri	37
2	Tahap <i>Fatty streak</i>	38
3	Tahap pembentukan aterosklerosis lanjut	39
4	Tahap <i>Fibrous Plaques</i> yang tidak stabil	40
5.	Grafik Perbedaan rerata jumlah leukosit total pada subyek dengan atau tanpa aterosklerosis	75
6	Kurva ROC jumlah leukosit total terhadap aterosklerosis	75

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	Daftar penelitian sebelumnya	25
2	Leukosit darah normal dewasa.....	52
3	Definisi operasional.....	65
4	Karakteristik umum subyek.....	70
5	Karakteristik hasil Pemeriksaan fisik dan laboratorium pada subyek dengan aterosklerosis dan tanpa aterosklerosis.....	71
6	Hasil analisis bivariat variabel faktor risiko dengan ketebalan tunika intima media.....	73
7	Hasil analisis bivariat faktor risiko lain dengan jumlah leukosit total	73
8	Distribusi jumlah leukosit total pada aterosklerosis. dan tidak aterosklerosis	76
9	Analisis bivariat variabel katagori jenis kelamin, usia, riwayat hipertensi, riwayat merokok, hipertensi, DM,dislipidemia, leukosit ≥ 7300 , HDL<40 dengan kejadian aterosklerosis.....	78
10	Analisis multivariat hubungan umur, obesitas, jumlah leukosit total dan kadar HDL kolesterol dengan aterosklerosis.	79

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Laporan monitoring perbaikan tesis	93
2.	<i>Ethical clearance</i>	94
3.	Persetujuan mengikuti penelitian/ <i>Informed consent</i>	95
4.	Kuesioner penelitian	97
5.	Data subyek penelitian	102
6.	Hasil analisis data.....	106
7.	Contoh hasil pemeriksaan USG Duplex	120

ABSTRAK

Latarbelakang : Aterosklerosis sebagai salah satu penyebab stroke saat ini dipahami sebagai kondisi inflamasi vaskuler. Leukosit merupakan satu marker inflamasi, berperan penting dalam inisiasi dan proses aterosklerosis. Ketebalan tunika intima media (*intima-media thickness/* IMT) arteri karotis merupakan marker terjadinya arterosklerosis awal dan merupakan refleksi arterosklerosis secara umum.

Tujuan penelitian : Membuktikan hubungan jumlah leukosit total dengan aterosklerosis yang diukur dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik.

Metode : Merupakan penelitian belah lintang dengan subyek penelitian sebanyak 35 pasien paska stroke iskemik yang kontrol ke poli saraf RSUP Dr. Karidi Semarang. Jumlah leukosit total diperiksa dengan *Hematology analyser* dan IMT arteri karotis interna diperiksa dengan USG duplex. Analisis statistik dengan menggunakan uji korelasi Spearman's rho dan uji Chi-Square.

Hasil. : Telah dilakukan penelitian pada 35 penderita paska stroke. Pria 23(65,7%) dan wanita 12(34,3%). 11 orang (31,4%) mengalami aterosklerosis (IMT > 0,9 mm). Uji korelasi Spearman's rho, menunjukkan hubungan positif jumlah leukosit total dengan IMT arteri karotis interna, $r = 0,621$, $p < 0.001$. Jumlah leukosit total 7300 sel/mm^3 , mempunyai sensitifitas yang baik 81,8 % sebagai marker aterosklerosis tetapi tidak cukup spesifik (spesifisitas 58,1%).

Simpulan : Data penelitian ini membuktikan adanya hubungan positif kuat antara jumlah leukosit total dengan ketebalan tunika intima media dan aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik.

Kata kunci : *Jumlah leukosit total, ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna, stroke iskemik*

ABSTRACT

Backgrounds : Atherosclerosis is one cause of stroke, currently is understood as condition of vascular inflammation. Leucocyte is a marker of inflammation, play an important role in initiation and propagation of the atherosclerosis. Intima-media thickness (IMT) of carotid artery is a marker for early atherosclerosis and reflects generalized atherosclerosis the artery.

Objective : To prove correlation between total leucocyte count and atherosclerosis which is measured with intima-media thickness of internal carotid artery in post-ischemic stroke patients.

Methods : This was a cross-sectional study. The subjects were 35 post-ischemic stroke patients who control to Neurology outpatient clinic at dr. Kariadi Hospital Semarang. Leucocyte count was examined using *Hematology analyser*. IMT measurement of internal carotid artery was done by duplex carotid USG. Data were analyzed with Spearman's rho and Chi-square test.

Results : Thirty-five post-ischemic stroke patients consisted of 23 males (65.7%) and 12 females (34.3%). Atherosclerosis (IMT > 0.9 mm) was found in 11 subjects (31.4%). Spearman's rho test showed positive correlation of leucocyte counts and intima-media thickness of internal carotid artery, with coefficient correlation = 0.621 ($p < 0.001$). Total leucocyte count was 7300 cells/mm³, had sensitivity of 81.8% and specificity of 58.1% for a marker atherosclerosis.

Conclusion : This study proved positive correlation between total leucocyte count and atherosclerosis of internal carotid artery in post-ischemic stroke patients.

Keywords : Total leucocyte count, intima-media thickness of internal carotid artery, ischemic stroke

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan salah satu kegawatan neurologi yang menempati peringkat tinggi penyebab kematian. Stroke merupakan penyebab kematian ketiga serta penyebab utama kecacatan di Amerika Serikat, setiap tahunnya diperkirakan 795.000 penduduk Amerika terserang stroke, sekitar 600.000 orang terserang stroke pertama dan 185.000 orang mengalami stroke ulang.¹

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2007 menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian terbanyak di Indonesia pada usia diatas 5 tahun. Prevalensi stroke di Indonesia sebesar 8,3 per 1000 penduduk.²

Stroke dapat disebabkan karena perdarahan atau iskemik dan stroke terbanyak adalah stroke iskemik. Stroke iskemik sekitar 80 – 85 % dan sekitar 10-15% merupakan stroke akibat perdarahan.¹ Stroke iskemik terjadi karena sumbatan atau hambatan aliran darah ke otak yang disebabkan oleh banyak faktor, salah satu faktornya adalah aterosklerosis intrakranial. Aterosklerosis intrakranial merupakan penyebab terbanyak stoke iskemik. Di Asia sekitar 20 - 60 % penyebab stroke adalah aterosklerosis.³

Aterosklerosis dapat diketahui dari ketebalan tunika intima media (*intima-media thickness* / IMT) pada arteri tersebut. Ketebalan tunika intima media arteri karotis merupakan marker terjadinya arterosklerosis awal dan merupakan refleksi arterosklerosis secara umum.^{4,5} Aterosklerosis dipahami sebagai kondisi inflamasi vaskuler dan leukosit merupakan satu indikator yang

terintegrasi dari stimuli inflamasi pada fase akut maupun kronis serta berperan penting dalam inisiasi dan proses aterosklerosis.^{5,6}

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan jumlah leukosit dengan aterosklerosis pada penyakit jantung dan stroke. Lee CD,⁶ et al. pada studi ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) tahun 2001 menemukan adanya hubungan antara perubahan jumlah leukosit dengan peningkatan kejadian penyakit kardiovaskuler dan stroke iskemik serta kematian akibat penyakit kardiovaskuler.⁶

Elkind M.S, et al,⁷ mendapatkan hubungan peningkatan relatif jumlah leukosit dengan aterosklerosis arteri karotis, yang dilihat dari ketebalan maksimal arteri karotis interna, pada populasi bebas stroke.⁷ Pada tahun 2002 Elkind M.S,et al,⁸ juga mendapatkan hubungan antara jumlah leukosit dengan ketebalan plak pada arkus aorta, suatu hubungan yang spesifik antara jumlah leukosit dengan ketebalan intima media $> 4\text{mm}$, suatu nilai derajat ketebalan yang berhubungan dengan meningkatnya risiko stroke.⁸

GrauAJ,et.al.⁹ melaporkan bahwa jumlah leukosit, secara independent berhubungan dengan kejadian iskemik berulang pada populasi dengan risiko tinggi.⁹ Souvik Sen, et.al,¹⁰ menemukan bahwa pada pasien stroke dan transient ischemic attack /TIA, jumlah leukosit mempunyai hubungan independen dengan progresifitas ateroma pada aorta setelah 12 bulan, yang berhubungan dengan risiko kejadian kardiovaskuler.¹⁰

Uraian diatas menjelaskan bahwa jumlah leukosit total berhubungan dengan kejadian kardiovaskuler dan stroke iskemik. Leukosit merupakan

prediktor independen terhadap kejadian stroke serta berhubungan dengan arterosklerosis. baik pada aorta maupun arteri karotis baik pada populasi bebas stroke maupun paska stroke. Penelitian yang menghubungkan jumlah leukosit dengan penyakit kardiovaskuler telah banyak dilakukan, namun penelitian hubungan leukosit dengan arterosklerosis, yang dilihat dari ketebalan tunika intima media arteri karotis pada penderita paska stroke di belum banyak dilakukan .

Maksud penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara jumlah leukosit total dengan aterosklerosis yang dilihat dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik. Penelitian ini merupakan bagian dari Penelitian faktor risiko gizi , gaya hidup dan faktor risiko lain. Stroke Iskemik dengan derajat aterosklerosis pada pasien paska stroke, *multi years study*, yang dilakukan dilakukan di Rumah Sakit Dr.Kariadi Semarang.

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara jumlah leukosit total dengan aterosklerosis yang dilihat dari ketebalan tunika intima media arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya hubungan antara jumlah leukosit total dengan aterosklerosis yang dilihat dari ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik.

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Menganalisis hubungan antara jumlah leukosit total dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna.
- b. Menilai jumlah leukosit total yang menjadi titik potong / *cut off point* dengan kejadian aterosklerosis yang dilihat dari ketebalan tunika intima arteri karotis interna .
- c. Menganalisis hubungan antara nilai *cut off point* jumlah leukosit total dengan aterosklerosis yang dilihat dari ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna.
- d. Menganalisis hubungan faktor risiko stroke dengan aterosklerosis yang dilihat dari ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat :

- a. Memperluas khasanah pengetahuan mengenai hubungan dan peranan jumlah leukosit total dengan aterosklerosis yang dilihat dari ketebalan tunika intima arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik .
- b. Hasil penelitian ini diharapkan sebagai masukan untuk mengelola pasien paska stroke iskemik. Dengan diketahuinya hubungan antara jumlah

leukosit total dengan aterosklerosis, diagnosis aterosklerosis dapat segera ditegakkan dan dapat dilakukan langkah-langkah manajemen untuk mencegah progresifitas aterosklerosis dan mencegah terjadinya stroke iskemik berulang.

- c. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan masukan untuk penelitian selanjutnya.

1.5. Originalitas Penelitian

Tabel 1. Daftar penelitian sebelumnya

Peneliti	Populasi	Variabel	Hasil
Chong Do Lee, et al. ⁶	Populasi sehat pada ras Afrika Amerika dan kulit putih	Variabel bebas : Jumlah leukosit Variabel tergantung: Penyakit jantung koroner Stroke iskemik Kematian akibat penyakit kardiovaskuler	Menunjukkan hubungan antara peningkatan jumlah leukosit dengan peningkatan kejadian penyakit kardiovaskuler dan stroke iskemik dan kematian akibat penyakit kardiovaskuler. $P < 0,001$ ⁶
Mitchell S. Elkind, et al. ⁷	Populasi bebas stroke	Variabel bebas : Jumlah leukosit Variabel tergantung: Ketebalan maksimal arteri karotis interna, (MICTP)	Didapatkan hubungan peningkatan relatif jumlah leukosit dengan aterosklerosis arteri karotis. $P=0,0086$ ⁷
Mitchell S. Elkind, et al. ⁸	Populasi bebas stroke	Variabel bebas : Jumlah leukosit Variabel tergantung Ketebalan plak arkus aorta	Didapat hubungan antara jumlah leukosit dengan ketebalan plak pada arkus aorta. $P < 0,0036$ ⁸
Armin.J.Grau.et al. ⁹	Pasien stroke iskemik , infark miokard,dan penyakit arteri perifer.	Variabel bebas : Jumlah leukosit Variabel tergantung: Stroke ulang, Infark miokard, Kematian akibat penyakit vaskuler lain	Jumlah leukosit dan hitung jenis leukosit dapat memprediksi stroke iskemik berulang dan kejadian iskemik lain pada populasi dengan risiko tinggi . $P<0.001$) ⁹
Souvik Sen, et al, ¹⁰	Pasien Stroke dan <i>transient ischemic</i>	Variabel bebas : Jumlah leukosit	Jumlah leukosit mempunyai

attack.

Variabel tergantung:
Progresifitas ateroma
pada aorta

hubungan
independen dengan
progresifitas ateroma
pada aorta $P < 0,006$
10

Penelitian ini adalah melihat hubungan jumlah leukosit total dengan aterosklerosis arteri karotis interna yang dilihat dari ketebalan tunika intima arteri karotis interna pada penderita paska stroke iskemik dengan menggunakan alat Ultrasonografi Karotis Duplex, yang membedakan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya :

Penelitian Chong Do Lee, et al,⁶ variabel tergantungnya adalah kejadian penyakit kardiovaskuler, sedangkan variabel tergantung penelitian ini adalah aterosklerosis yang dilihat dari ketebalan tunika intima media arteri karotis interna. Penelitian ini populasinya adalah pasien paska stroke iskemik sedangkan penelitian Mitchell S. Elkind, et al , populasinya pada masyarakat bebas stroke.

Penelitian Mitchell S. Elkind, et al,⁸ melihat hubungan antara jumlah leukosit dengan ketebalan plak pada arkus aorta sebagai variabel tergantung, Penelitian ini variabel tergantungnya adalah ketebalan tunika intima media arteri karotis interna.

Penelitian Armin.J.Grau.⁹ tahun 2004 membuktikan jumlah leukosit dan hitung jenis leukosit dapat memprediksi stroke iskemik berulang dan kejadian iskemik lain pada populasi dengan risiko tinggi terjadinya penyakit iskemik berulang, tanpa melihat hubungannya dengan kejadian aterosklerosis.

Souvik Sen, et al,¹⁰ 2007 membuktikan hubungan independen antara jumlah leukosit dengan progresifitas ateroma aorta sebagai variabel tergantung, sedangkan pada penelitian ini variabel tergantungnya adalah ketebalan tunika intima media arteri karotis interna.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke Iskemik

2.1.1. Definisi dan Klasifikasi stroke

Stroke oleh WHO didefinisikan sebagai tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global) dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler.^{11,12}

Secara umum stroke dibagi menjadi 2 golongan besar.

1. Stroke perdarahan
2. Stroke non perdarahan (stroke infark / stroke iskemik)^{11,12}

Stroke perdarahan dibagi dalam 2 golongan.

1. Perdarahan intraserebral (PIS)
2. Perdarahan subarahnoid (PSA).^{11,12}

Berdasarkan perjalanan klinis stroke iskemik dikelompokan.

1. *Transient Ischemic Attack (TIA)* : Serangan stroke sementara yang berlangsung kurang dari 24 jam.
2. *Reversible ischemic Neurologic Deficit (RIND)* : Gejala neurologis akan menghilang antara > 24 jam sampai 21 hari .
3. *Progressing stroke atau Stroke in evolution* : Kelainan atau defisit neurologis berlangsung secara bertahap dari yang ringan sampai menjadi buruk .

4. *Completed stroke* : Kelainan neurologis sudah menetap atau tidak bertambah lagi.

2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik

Patofisiologi stroke dimulai dengan perubahan aliran darah otak ditingkat makrosirkulasi, kemudian mikrosirkulasi otak dan mengenai aspek perubahan seluler maupun subseluler akibat iskemi otak.¹³

2.1.2.1 Perubahan pada aliran darah otak.

Perubahan pada aliran darah otak yang terjadi pada stroke akut, yaitu hilang atau berkurangnya aliran darah, hal ini akan menyebabkan daerah yang mengalami iskemik aliran darah akan menurun secara signifikan. Secara mikroskopik daerah yang iskemik (penumbra) yang pucat akan dikelilingi oleh daerah yang hiperemis dibagian luar yaitu daerah yang disebut sebagai *luxury perfusion*, karena melebihi kebutuhan metabolik sebagai akibat mekanisme sistem kolateral yang mencoba mengatasi keadaan iskemia. Daerah sentral dari fokus iskemik terdapat inti yang terdiri atas jaringan nekrotik atau jaringan dengan tingkat iskemik terberat.^{13,14}

Iskemik menyebabkan penyediaan glukosa, oksigen dan bahan makanan lain ke sel otak terhambat yang akan menghambat mitokondria dalam menghasilkan ATP yang diperlukan sel otak untuk berbagai proses yang memerlukan energi, seperti membangun dan memelihara komponen seluler, menjalankan proses seluler, serta menjalankan fungsi motorik, kognitif dan

memori, keadaan ini bila tidak dikoreksi pada waktunya dapat berlanjut menjadi kematian sel.^{13,14}

Oklusi pembuluh darah akan menyebabkan gangguan hemodinamik aliran darah otak yang secara bertahap, dikenal beberapa tingkat kritikal berdasarkan beratnya oklusi. Tingkat kritikal pertama terjadi bila aliran darah otak menurun hingga 70-80% (kurang dari 50-55 ml/100 gr otak/menit), respon pertama otak adalah menghambat sintesa protein, dengan adanya disagregasi ribosom. Tingkat kritikal kedua terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga 50% (hingga 35 ml/100gr otak/ menit), akan terjadi aktivasi glikolisis anaerob dan peningkatan konsentrasi laktat yang selanjutnya berkembang menjadi asidosis laktat dan edema sitotoksik.¹⁴

Tingkat kritikal ketiga terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga 30% (hingga 20 ml/100 gr otak/menit). Keadaan ini akan menyebabkan berkurangnya produksi ATP, defisit energi, serta adanya gangguan transport aktif ion, instabilitas membran sel serta reflus neurotransmitter eksitatorik. Aliran darah otak yang mencapai hanya 20% dari nilai normal (10-15 ml/100 gr otak/menit), maka neuron-neuron otak mengalami hilangnya gradien ion dan selanjutnya terjadi depolarisasi anoksik dari membran. Tingkat inilah yang dipercaya sebagai penyebab terjadinya kerusakan sel otak secara ireversibel. Daerah otak dimana aliran darah otak turun hingga kurang dari 10 ml/100gr otak/menit secara cepat akan mengalami kerusakan ireversibel dalam waktu sekitar 6-8 menit, daerah ini dikenal sebagai *ischemic core*.¹⁴

Konsep penumbra iskemik merupakan dasar pengobatan stroke, karena penumbra merupakan manifestasi terdapatnya struktur seluler neuron yang masih hidup dan masih mungkin reversibel apabila dilakukan pengobatan yang cepat dan tepat. Waktu ini merupakan *therapeutic window*, yaitu jendela waktu reversibilitas sel-sel neuron penumbra yang terjadi dengan melakukan tindakan resusitasi, sehingga neuron-neuron ini dapat dipertahankan.¹⁴

Kematian sel, pada daerah *ischemic core*, sudah terjadi sehingga sel akan mengalami nekrosis akibat kegagalan energi dan merusak dinding sel beserta isinya sehingga mengalami lisis (sitolisis), sedangkan pada daerah penumbra sel neuron masih hidup, tetapi metabolisme oksidatif sangat berkurang serta pompa ion sangat minimal mengalami proses depolarisasi neuronal, yang bila terjadi secara berkepanjangan sel tidak lagi dapat mempertahankan integritasnya sehingga akan terjadi kematian sel yang secara akut timbul melalui proses apoptosis, suatu disintegrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel yang disebut *programmed cell death*.^{14,15}

2.1.2.2 Perubahan pada tingkat seluler.

Perubahan pada tingkat seluler merupakan hal yang kompleks dan saling berkaitan. Pompa membran yang tergantung ATP-ase, pada keadaan normal, akan mendorong ion Ca keluar sel dan sebaliknya mendorong neurotransmitter glutamat ke dalam sel. Glutamat sendiri akan meningkatkan aliran Ca melalui reseptor NMDA. Ion Ca berfungsi mengatur berbagai proses fisiologik.^{14,15}

Stroke menyebabkan produksi energi di daerah penumbra sangat menurun, hal ini menyebabkan depolarisasi transien dari membran plasma, sehingga pengeluaran ion Ca dari sel terbatas, sedangkan *uptake* Ca oleh mitokondria dan retikulum endoplasmik berkurang, akibatnya kadar Ca intraseluler akan meningkat. Peningkatan Ca intraseluler menyebabkan aktifitas Ca di celah sinap bertambah dan mengakibatkan sekresi yang berlebihan dari neurotransmitter glutamat, aspartat dan kainat yang bersifat eksitotoksik. Pemasukan ion Na ke dalam sel juga akan mengganggu transport glutamat, sehingga glutamat keluar sel dan menyebabkan aktivasi yang merugikan. Reseptor glutamat yang sangat teraktivasi mengakibatkan akumulasi Ca lebih banyak lagi, pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan membran dan rangka sel (*Cytoskeleton*). Proses *downstream* yang diaktifkan ion Ca meliputi pembentukan radikal bebas, fungsi kerusakan mitokondria, aktivasi protease, penekanan perbaikan sel serta inflamasi, dan peningkatan ekspresi gen.¹⁴⁻¹⁶

2.1.3. Inflammasi pada stroke iskemik

Iskemik otak akan diikuti respons inflamasi hebat yang melibatkan infiltrasi granulosit, limfosit T dan makrofag pada daerah iskemik dan daerah sekelilingnya. Pada daerah iskemik, sel microglia yang merupakan komponen sel imun intrinsik mulai jam ke 4 setelah iskemik. Komponen sel imun ekstrinsik mulai bermigrasi dari pembuluh darah masuk ke daerah infark. pada jam pertama sesudah iskemia. Respons sitokin proinflamatorik mendominasi tahap awal, kemudian sitokin anti inflamatorik. Respons inflamatorik ini dapat

bersumber dari sel imun, neuron dan glia, maupun dari pembuluh darah. Aktivasi berlebihan dari *second messengers intraseluler* oleh ion Ca akan meningkatkan produksi radikal bebas dan hipoksia, selanjutnya akan memicu ekspresi sejumlah gene pro-inflamatorik untuk mensintesa faktor transkripsi, antara lain *nuclear faktor* (NF- κ B), *heat shock protein* (Hsps) dan *interferon*. Hal ini akan merangsang sel yang rusak untuk memproduksi bahan mediator proinflamatorik, misalnya tumor nekrosis faktor α (TNF- α) dan interleukin I β (IL-I β). Lebih lanjut keadaan ini akan memicu ekspresi *adhesion molecule* pada permukaan sel endothel, termasuk di sini *intercellular adhesion molecular 1* (ICAM1), P-selectins dan E-selectins. Molekul ini akan mengaktifasi neutropil untuk melekat dan menerobos dinding pembuluh darah (sawar darah otak) masuk ke parenkim otak. Hal ini kemudian diikuti sel makrofag dan monosit berbondong-bondong menguasai jaringan otak yang rusak sampai dengan hari 5 atau ke 7 sesudah iskemia dan akan memenuhi seluruh lesi 3-14 hari setelahnya. Sel glia, terutama astrosit dan mikroglia di tempat iskemia teraktifasi sejak 4–6 jam pertama iskemia, menjadi hipertrofi dan aktif. Kegiatannya lebih menonjol pada daerah penumbra.¹⁶

2.1.4. Paska stroke iskemik

Proses patogenesis yang menjadi dasar tatalaksana stroke dibagi menjadi beberapa stadium. Stadium pra patogenesis yaitu keadaan sebelum terjadi lesi patologis, stadium patogenesis yaitu sesudah terjadi lesi dan stadium paska patogenesis yaitu saat lesi patologis dianggap sudah menetap.¹⁷

Saat kejadian stroke, secara patologik akan terbentuk lesi initial primer pada otak yang mengakibatkan jaringan otak mati (terjadi infark) dalam 2-5 menit. Keadaan ini diikuti dengan pembentukan lesi sekunder berupa daerah penumbra dan lesi imbas (*diaschisis*). Lesi primer berupa lesi struktural dan lesi fungsional sedangkan lesi sekunder hanya merupakan lesi fungsional yang berpotensi untuk pulih kembali.¹⁷

Lesi penumbra umumnya terbentuk di sekeliling lesi primer akibat tekanan perfusi lokal pada daerah tersebut sehingga menyebabkan terjadi iskemia. Sel neuron di daerah tersebut menjadi tidak berfungsi. Lesi sekunder lain yang umumnya terletak jauh dari lesi akan tetapi mempunyai kontak neuronal dengan daerah lesi primer disebut fenomena *diaschisis*. Hal ini terjadi oleh karena otak dalam berfungsi mempunyai sistem kerjasama (*network*=jejaring) sehingga dalam melakukan suatu fungsi terarah beberapa pusat akan bekerjasama. Bila terjadi suatu lesi pada sebagian jejaring tersebut maka seluruh sistem akan menyesuaikan diri untuk menetralsir kondisi yang terjadi. Oleh karena itu bila sebagian sistem saraf yang terkena lesi akut, akan terjadi keadaan “*shock throughout*” sehingga banyak bagian saraf yang tidak berfungsi tetapi potensial untuk pulih kembali. Dalam klinis dikenal *natural recovery*. Pola pemulihan dini lebih banyak disebabkan oleh 3 fenomena yaitu : pemulihan fungsi neuron, resorpsi darah dan edema serta daerah *diaschisis* yang pulih kembali.¹⁷

Sepertiga pasien stroke akan meninggal pada fase akut, sepertiga lagi akan mengalami stroke ulang dan dari 50 % yang selamat akan mengalami kecacatan. Pengelolaan penderita paska stroke agar tidak menjadi stroke berulang tidaklah

mudah, hal ini disebabkan karena berbagai faktor antara lain faktor intrinsik penderita menyangkut dalam memodifikasi gaya hidup serta faktor ekstrinsik yang meliputi lingkungan dan upaya untuk mengendalikan faktor risiko. Upaya pencegahan stroke ulang meliputi perilaku gaya hidup sehat, pengendalian faktor risiko dan tindakan medis untuk mencegah stroke sekunder. Salah satu tindakan invasif untuk mencegah stroke sekunder adalah endarterectomy karotis, yaitu suatu tindakan reseksi plak dengan atau tanpa tambalan vena pada arteri karotis.¹⁸

2.2 Aterosklerosis

2.2.1. Aterosklerosis dan Inflamasi pada Stroke Iskemik

Stroke iskemik terjadi apabila aliran darah ke otak yang kurang sehingga berkurang suplai oksigen dan glukosa yang sampai ke otak. Banyak faktor yang menyebabkan berkurangnya aliran darah ke otak, salah satunya adalah aterosklerosis, dengan mekanisme trombotik yang menyumbat arteri besar dan arteri kecil, atau melalui mekanisme emboli. Aterosklerosis merupakan penyebab terbanyak pada stroke iskemik.¹²

Aterosklerosis, menurut WHO, adalah keadaan peningkatan fokal pada tunika intima arteri yang berubah dan dipenuhi oleh kombinasi substansi lemak, karbohidrat, konstituen darah, perubahan jaringan ikat, dan adanya deposit kalsium yang berasosiasi dengan perubahan pada tunika intima media arteri. Aterosklerosis dianggap sebagai suatu penyakit inflamasi sebab sel yang berperan pada lesi awal yang berupa makrofag berasal dari monosit dan limfosit ini merupakan hasil proses inflamasi.¹²

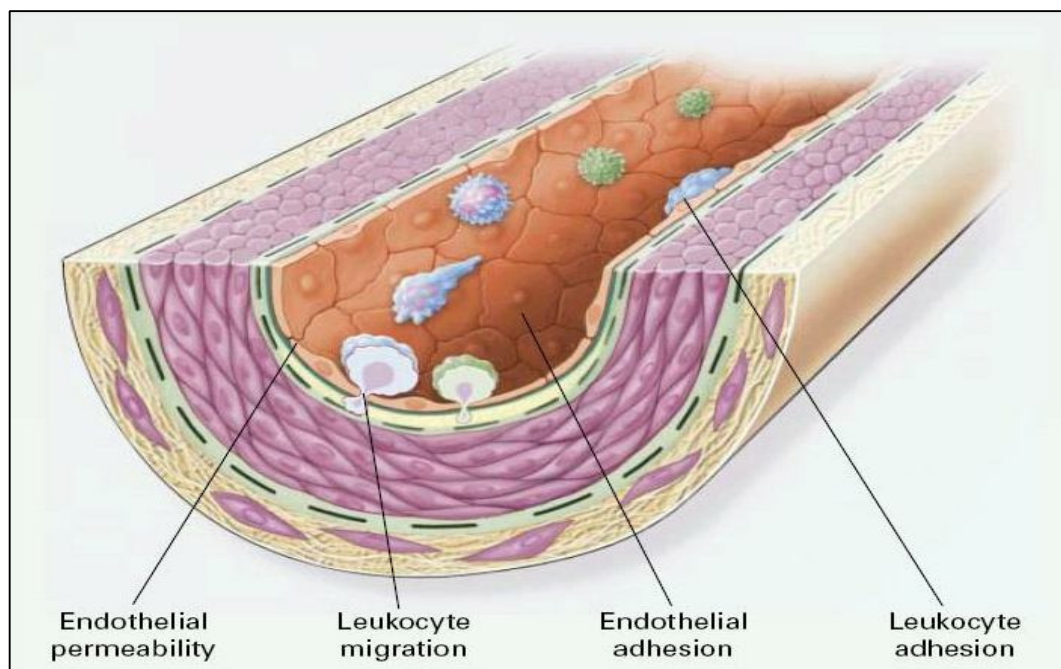
Disfungsi endotel merupakan teori penyebab aterosklerosis yang paling populer saat ini. Injury atau cedera endotel oleh berbagai jenis mekanisme menyebabkan lepasnya endotel, adhesi platelet pada sub endotel, kemotaksis faktor pada monosit dan limfosit sel-T, pelepasan *platelet-derived* dan *monocyte-derived growth factor* yang memicu migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima vaskuler, dimana terjadi replikasi sintesa jaringan ikat dan proteoglikan serta pembentukan *Fibrous plaque*. Sel lainnya seperti makrofag, sel endotel, sel otot polos arteri, juga menghasilkan *Growth factor* yang berperan pada proliferasi sel otot polos dan produksi matrik ekstraseluler.^{19,20}

Tahapan pembentukan plak aterosklerosis dibagi menjadi empat tahapan dimulai dari disfungsi endotel sampai tahapan akhir berupa aterotrombosis.^{19,20}

Tahap 1 Disfungsi Endotel

Disfungsi endotel merupakan perubahan paling awal yang mendahului terbentuknya lesi aterosklerosis. Perubahan ini meliputi meningkatnya permeabilitas terhadap lipoprotein dan unsur-unsur dalam plasma lainnya, yang diperantarai oleh NO, prostasiklin, *platelet-derived growth factor (PDGF)*, *angiotensin II* dan *endotelin*. Pada disfungsi endotel terjadi pula peningkatan *leukocyte adhesion molecules*, meliputi *L-selectin*, *integrin* dan *platelet-endothelial-cell adhesion molecule* serta terjadi peningkatan *endothelial adhesion molecule*, yang meliputi *E-selectin*, *P-selectin*, *intercellular adhesion molecule I (ICAM-I)* dan *vaskuler-cell adhesion molecule I (VCAM-I)* serta migrasi leukosit pada dinding arteri yang diperantarai oleh *oxidized low-density lipoprotein (ox*

LDL-C), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), interleukin-8 (IL-8), platelet-derived factor (PDGF) dan macrophage colony stimulating factor (MCSF) .^{19,20}



Gambar 1 : Disfungsi endotel

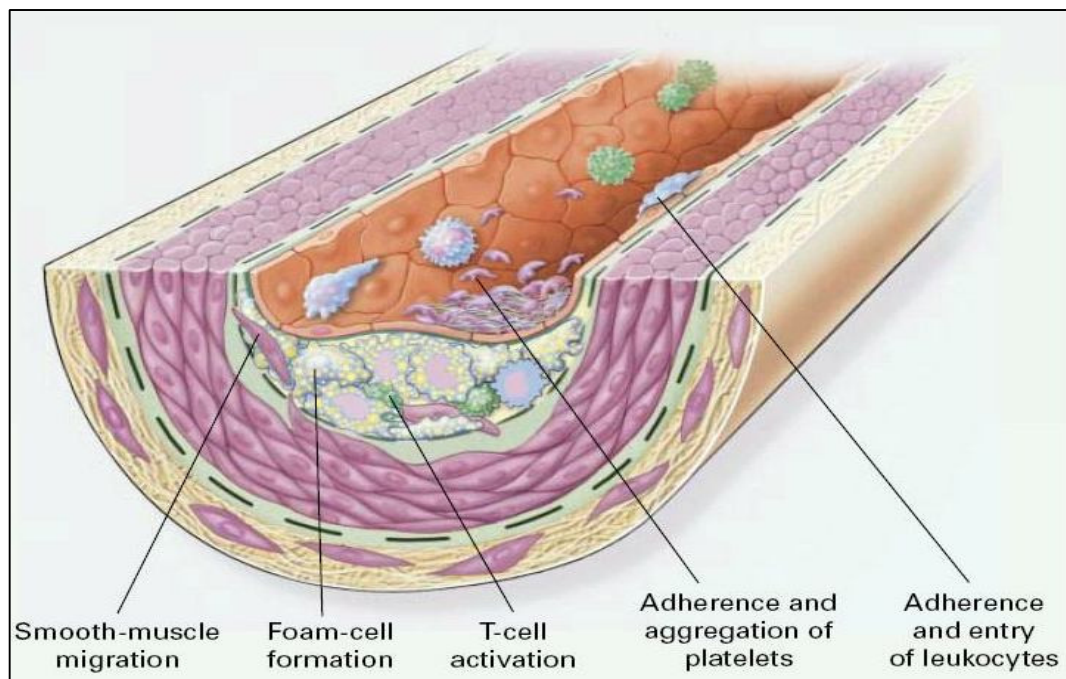
Adesi dan migrasi lekosit kedalam dinding arteri

Sumber : Ross Russel. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999¹⁹

Tahap 2 . Pembentukan *fatty streak*

Fatty streak diawali dengan adanya monosit yang berisi penuh lipid dan makrofag (*foam cells*) bersama dengan sel limposit T, selanjutnya mereka bergabung dengan sejumlah sel otot polos . Proses ini meliputi migrasi sel otot polos yang dirangsang oleh *platelet derived growth factor (PDGF)* *fibroblast growth factor 2 (FGF2)* dan *transforming growth factor β (TGF- β)* aktivasi dari sel limfosit T diperantarai oleh *Tumour necrosis factor α (TNF- α)*, *interleukin 2 (IL2)* dan *Granulocyte macroffag-stimulating factor* .¹⁹

Pembentukan *foam cell* diperantarai oleh *oxidized low-density lipoprotein (oxLDL-c)*, *Macrophage colony stimulating factor*, *TNF- α* dan *interleukin-1*. Sedangkan perlekatan dan agregasi platelet dirangsang oleh *integrin*, *P selectin*, *fibrin*, *thromboxan A2*, faktor jaringan dan faktor lainnya yang bertanggung jawab atas perlekatan dan migrasi leukosit.^{19,20}



Gambar 2 : Tahap *Fatty streak* .

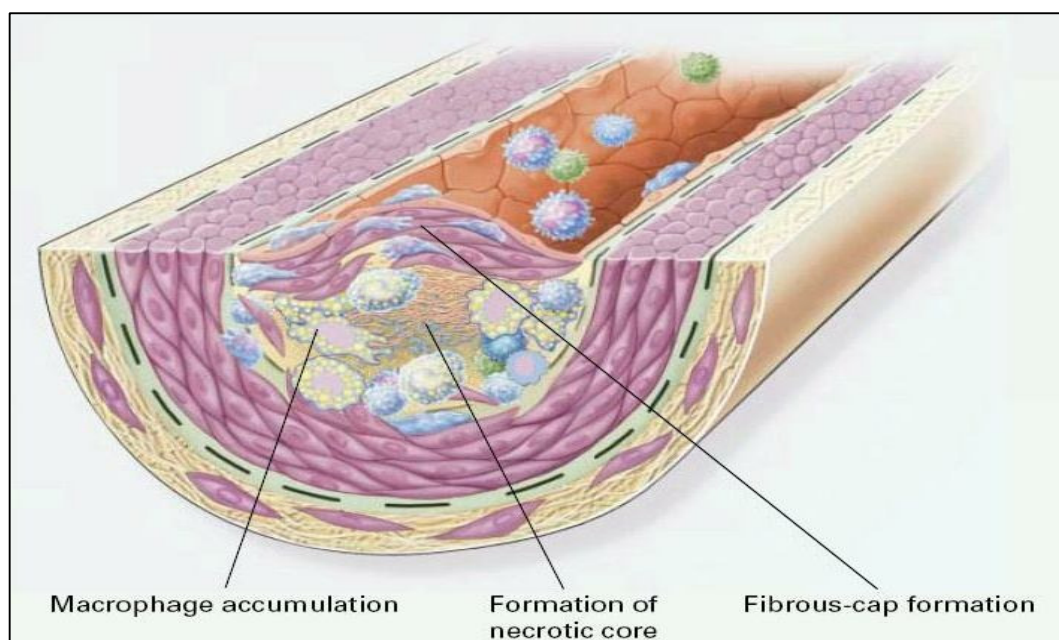
Diawali dengan adanya monosit yang berisi penuh lipid dan makrofag (foam cells) bersama dengan sel limfosit T, selanjutnya mereka bergabung dengan sejumlah sel otot polos

Sumber : Ross Russel. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999¹⁹

Tahap 3 . Pembentukan aterosklerosis lanjut

Fatty Streak yang berkembang menjadi lesi lebih lanjut, cenderung akan terbentuk *fibrous cap* yang menbatasi lesi dengan lumen arteri. *Fibrous cap* menutupi campuran leukosit, lipid dan debris, yang mungkin membentuk

necrotic core. Lesi tersebut berkembang sampai dengan tujuan adhesi leukosit berlanjut. Faktor yang paling penting sehubungan dengan akumulasi makrofag meliputi *macrophage colony stimulating factor* (MCSF), *monocyte chemotactic protein* (MCP1) dan *Oxidized low-density lipoprotein* (oxLDL-C). *Fibrous cap* sendiri terbentuk akibat meningkatnya aktivitas PDGF, *Transforming growth factor β* ($TGF-\beta$), *Tumour necrosis factor α* ($TNF-\alpha$), *interleukin 1* ($IL-1$), dan derivat jaringan ikat.



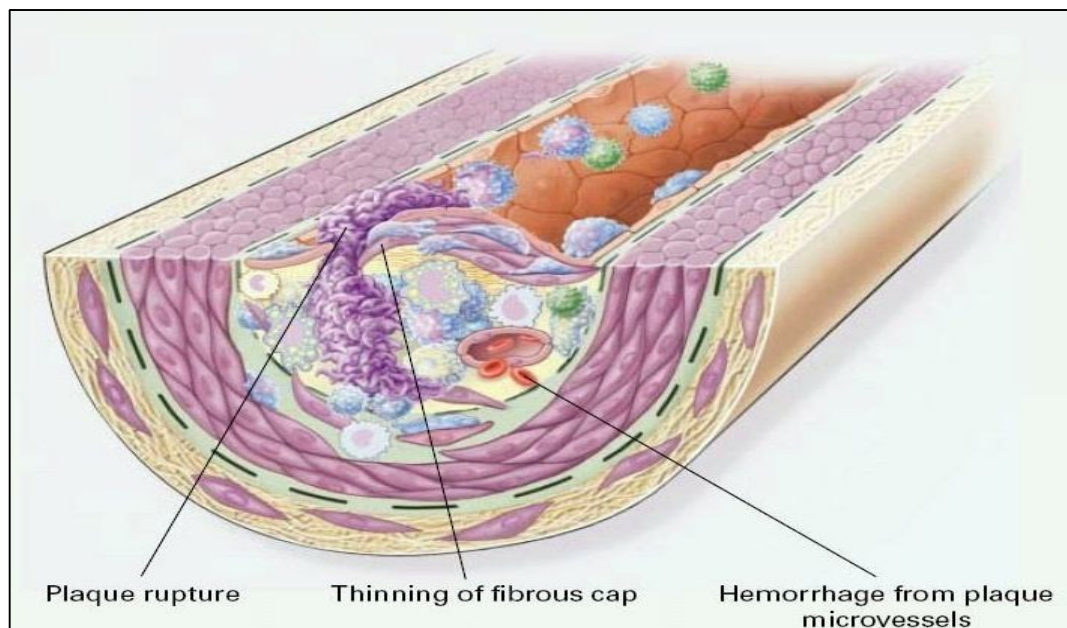
Gambar 3 : Pembentukan aterosklerosis lanjut

Sumber : Ross Russel. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999 ¹⁹

Tahap 4. *Fibrous Plaques* yang tidak stabil

Robekan atau ulserasi pada *fibrous cap* dapat secara cepat menyebabkan thrombosis dan biasanya pada titik paling tipis yang menutup lesi. Penipisan *fibrous cap* akibat dari berlangsungnya influk dan aktivasi makrofag yang melepas enzim *metalloproteinase* dan enzim proteolitik lainnya. Enzim ini

menyebabkan degradasi matrik yang dapat mengakibatkan perdarahan dari vasa vasorum atau dari lumen arteri yang dapat menyebabkan pembentukan thrombus dan penyumbatan arteri. Gangguan plak aterosklerosis yang rapuh akibat pemaparan hemodinamik dapat memicu trombosis yang selanjutnya akan terakumulasi dan mengakibatkan stroke iskemik^{.19,20}



Gambar 4 : *Fibrous Plaques* yang tidak stabil

Sumber : Ross Russel. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999¹⁹

2.2.2. Faktor risiko Aterosklerosis dan Stroke Iskemik

Faktor risiko stroke adalah kelainan atau kondisi yang membuat seseorang rentan terhadap serangan stroke.³ Faktor risiko stroke digolongkan menjadi faktor risiko yang tak dapat diubah atau dicegah, faktor risiko yang dapat dimodifikasi, dan faktor yang potensial dapat diubah dan belum banyak didokumentasikan.²¹

2.2.2.1. Faktor risiko yang tak dapat diubah

a. Umur .

Bertambahnya umur angka kejadian stroke makin tinggi, hal ini disebabkan karena kemunduran sistem pembuluh darah meningkat seiring dengan bertambahnya usia sehingga makin bertambah usia makin tinggi kemungkinan mendapat stroke. Dalam statistik faktor ini menjadi 2 kali lipat setelah usia 55 tahun.^{12,21}

b. Jenis kelamin .

Laki-laki lebih sering terserang stroke dibanding perempuan dengan perbandingan 1,3:1 kecuali umur 35–45 tahun dan diatas 85 tahun lebih banyak diderita perempuan, hal ini diperkirakan karena pemakaian obat-obat kontrasepsi dan usia harapan hidup perempuan yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki.¹²

c. Ras atau etnik

Penduduk Afrika-Amerika dan Hispanic-Amerika berpotensi stroke lebih tinggi dibanding Eropa-Amerika. Pada penelitian penyakit arteriosklerosis penduduk kulit hitam mendapat serangan stroke 38 % lebih tinggi dibandingkan kulit putih.^{12,21}

d. Faktor Keturunan

Riwayat stroke pada orang tua menaikkan faktor risiko stroke, hal ini diperkirakan melalui beberapa mekanisme antara lain faktor genetik, faktor

gaya hidup, penyakit faktor risiko yang ditemukan pada keluarga dan interaksi antara yang tersebut diatas. Jenis kasus stroke bawaan adalah *Cerebral Autosomal Dominant Ateropathy Sub cortical infark and Leukoensefalopati* (CADASIL) telah diketahui lokasi gennya pada kromosom 19q12.²¹

2.2.2.2. Faktor Risiko yang Dapat Diubah

a. Hipertensi

Hipertensi dapat menyebabkan stroke iskemik maupun perdarahan, tetapi kejadian stroke perdarahan lebih banyak sekitar 80 %. Tekanan darah lebih dari 160/95 risiko stroke meningkat 3,1 kali pada laki-laki dan 2,9 kali pada wanita. Beberapa penelitian, mendapatkan bahwa tekanan darah tinggi tidak berdiri sendiri, namun meliputi beberapa penyakit lain, sehingga dikenal dengan istilah sindroma hipertensi yang secara sendiri-sendiri maupun bersama-sama dapat menjadi faktor risiko terjadinya aterosklerosis.¹²

Mekanisme mengapa hipertensi dapat merangsang aterogenesis tidak diketahui dengan pasti, namun diketahui bahwa penurunan tekanan darah secara nyata menurunkan risiko terjadinya stroke. Tekanan darah yang tinggi diduga merusak endotel dan menaikkan permeabilitas dinding pembuluh darah. Beberapa jenis zat yang dikeluarkan oleh tubuh seperti renin, angiotensin dan lain-lain dapat menginduksi perubahan seluler yang menyebabkan aterogenesis^{12,21}

b. Dislipidemi

Bukti yang menyokong bahwa hiperlipidemi berhubungan dengan aterogenesis telah banyak ditemukan. Jenis kolesterol yang paling berhubungan

dengan aterogenesis adalah *Low Density Lipoprotein* (LDL), sedangkan *High Density Lipoprotein* (HDL) dikatakan bersifat protektif terhadap penyakit jantung aterosklerosis karena HDL berfungsi memfasilitasi pembuangan kolesterol. Studi Framingham, didapatkan bahwa subyek dengan kadar kolesterol total lebih dari 265 mg% mempunyai risiko mendapat PJK 5 kali lebih besar daripada orang-orang dengan kadar kolesterol total kurang dari 220 mg %. Kenaikan 38,7 mg % menaikkan angka stroke 25 %, sedangkan kenaikan HDL 1 mmol (38,7 mg %) menurunkan terjadinya stroke setinggi 47 %. Kenaikan trigliserida menaikkan jumlah terjadinya stroke. Pemberian obat-obat anti kolesterol jenis statin sangat menurunkan terjadinya stroke.^{12,21}

c. Diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) telah terbukti sebagai faktor risiko yang kuat untuk semua manifestasi klinik penyakit vaskuler aterosklerosis. Mekanisme peningkatan aterogenesis pada penderita DM meliputi gangguan pada profil lipid, gangguan metabolisme asam arakidonat, peningkatan agregasi trombosit, peningkatan kadar fibrinogen, gangguan fibrinolisis, disfungsi endotel, glikosilasi protein dan adanya resistensi insulin hiperinsulinemi. Insiden infark pada penderita DM laki-laki 2,6 kali dan pada wanita 3,8 kali lebih tinggi. Pasien dengan DM mempunyai risiko infark 2-4 kali dibanding non DM.^{12,21}

e. Stenosis arteri karotis

Diameter arteri karotis dapat berkurang sampai lebih dari 70%, karena terbentuknya *plaque* aterosklerosis, maka individu akan memiliki

risiko stroke yang tinggi. Penyempitan arteri karotis dapat bersifat simptomatik yang dikenal dengan terjadinya stroke atau *transient ischaemic attack* (TIA), atau asimtomatik (tidak menunjukkan gejala klinis apapun). Hal ini bergantung pada keutuhan permukaan *plaque* (robek atau tidak), peningkatan terbentuknya trombus (sebagai sumber emboli), dan sistem kolateral yang efektif. Apabila diameter arteri karotis menyempit lebih dari 70% maka disarankan untuk dilakukan operasi. Penyempitannya kurang dari 30% cukup diberi obat tertentu, misalnya statin dan antiplatelet.^{12, 21}

f. Merokok

Kebiasaan merokok meningkatkan risiko terjadinya stroke . dan meningkat dengan beratnya kebiasaan merokok. Perokok ringan atau kurang dari 20 batang perhari risiko stroke sebesar 2,02 dan perokok lebih dari 20 batang perhari risiko stroke 2,52 kali dibanding bukan perokok. Perokok sigaret merupakan faktor risiko aterosklerosis, karena meningkatkan oksidasi lemak, dimana karbon monoksida diyakini sebagai penyebab utama kerusakan vaskuler, terbentuknya aneurisma penyebab perdarahan subarachnoid, sedangkan proses iskemik terjadi akibat perubahan pada arteri karotis. Merokok meningkatkan risiko stroke sesudah faktor risiko lainnya dikendalikan. Risiko pada perokok berat lebih tinggi daripada perokok ringan. Penelitian secara *cohort* menunjukkan bukti bahwa merokok merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya stroke iskemik. Risiko pada perempuan lebih tinggi daripada laki-laki. Banyak bukti bahwa penghentian merokok sangat bermanfaat untuk pencegahan stroke.

Setelah berhenti merokok maka risiko terkena stroke menurun dalam waktu 2 sampai 5 tahun.^{12,21}

2.2.2.3. Faktor risiko yang potensial dapat diubah dan belum banyak didokumentasikan .

a. Kurang olahraga / aktivitas fisik

Kurang olahraga merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya stroke dan penyakit jantung. Olahraga secara cukup (jalan cepat, berkebun, berenang, erobik dsb) rata-rata 30 menit / hari dapat menurunkan risiko stroke. Olahraga dapat mengendalikan obesitas dan diabetes melitus, meningkatkan kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL), dan pada sekelompok individu dapat menurunkan tekanan darah. Inaktivitas fisik lebih banyak terjadi pada perempuan daripada laki-laki, orang kulit hitam daripada kulit putih, individu senior daripada dewasa muda, dan pada kelompok masyarakat dengan status sosio-ekonomi yang rendah.^{12, 21}

b. Obesitas

Obesitas adalah suatu keadaan dimana *body mass index* (BMI) menunjukkan angka 30.0 atau lebih. Obesitas memberi risiko stroke dua kali lipat. Obesitas memberi beban berat kepada jantung, dan merupakan predisposisi untuk meningkatnya kadar kolesterol total dan trigliserid, hipertensi, menurunnya kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL), dan diabetes melitus.²¹

c. Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi merupakan faktor risiko independen untuk terjadi Infark miokard, stroke dan penyakit vaskuler prifer. Dasar peningkatan risiko aterogenesis pada hyperhomosteinemia masih belum jelas. Beberapa mekanisme yang diduga berhubungan, yaitu: homosistein mempunyai efek sitotoksik langsung terhadap endotel karena zat ini dapat mengkatalisir produksi hidrogen peroksida, Homosistein meningkatkan oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan meningkatkan proliferasi sel otot polos dan produksi kolagen. Homosistein meningkatkan risiko trombosis dengan cara menurunkan aktifitas AT-III, menurunkan kadar faktor V dan VII, inhibisi aktivasi protein C, penurunan ikatan t-PA. Homosistein juga diketahui dapat menurunkan sintesis NO.¹⁹

d. Lipoprotein (a) / Lp(a)

Lp(a) adalah suatu lipoprotein plasma yang kaya kolesterol (seperti LDL) dan ditandai dengan adanya Apo(A) yang dikontrol secara genetis. Lp(a) telah terbukti merupakan faktor risiko independen untuk penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke prematur. Lp(a) mempunyai struktur yang homolog dengan plasminogen sehingga lp(a) dapat menghambat fibrinolisis karena adanya kompetisi dengan plasminogen di reseptor plasminogen di permukaan sel endotel. Lp(a) juga ternyata dapat mengatur ekspresi PAI-1 pada sel endotel sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan plasmin karena aktivasi t-PA terhambat. Penelitian lain juga menemukan Lp(a) menghambat produksi dan sekresi t-PA dari sel endotel sehingga aktivasi plasminogen terhambat yang

mengakibatkan terganggunya fibrinogen. Lp(a) juga dianggap merangsang pertumbuhan plaque aterosklerosis dengan menghambat aktivasi TGF- β sehingga merangsang proliferasi sel otot polos. Pembentukan kompleks yang tak larut antara Lp(a) dengan kalsium pada lesi aterosklerosis dapat menambah pertumbuhan plak. Dilaporkan Lp(a) merangsang ekspresi molekul adhesi pada sel endotel. Hipotesis terakhir menyebutkan bahwa kadar Lp(a) yang tinggi tidak bersifat aterogenik jika kadar LDL tidak meningkat, sehingga Lp(a) bukan merupakan penyebab primer arterogenesis. Uji saring Lp(a) untuk menentukan faktor risiko dianjurkan untuk penderita dengan riwayat keluarga PJK, MI, stroke atau penderita hiperkolesterolemi familial dan disfungsi ginjal dengan mikroalbuminemi, dan penderita dengan obesitas sentral.²¹

e. Inflamasi dan infeksi

Dekade terakhir infeksi akut dan kronik serta inflamasi memperoleh perhatian serius dari para peneliti, sehubungan dengan kemampuannya untuk mengubah faktor risiko independen menjadi lebih potensial untuk menimbulkan stroke. Bukti-bukti menyanggah konsep awal bahwa migrasi sel-sel radang (makrofag, limfosit T) ke dinding arteri sangat erat kaitannya dengan perubahan vaskular yang menuju ke arah terjadinya aterosklerosis.

22,23

Inflamasi dan infeksi berkaitan dengan arterogenesis, khususnya melalui aktivasi dan proliferasi makrofag, sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah. Inflamasi dan infeksi ditandai dengan dikeluarkannya berbagai macam protein

plasma ke dalam darah, antara lain CRP (C-reactive protein) yang melipat gandakan sinyal sitokin. Kadar CRP berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan aterosklerosis koroner, serebral, dan arteri perifer. Dari 2 penelitian yang independen, disimpulkan bahwa kadar CRP dapat memprediksikan risiko Infark miokard dan stroke dikemudian hari. Zat lain yang meningkat, selain CRP, pada inflamasi adalah molekul adhesi seperti sICAM-1, sVCAM-1 dan s-selektin. Zat-zat ini merangsang penempelan monosit pada dinding endotel, dimana hal ini merupakan tahap awal dari proses atherogenesis. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa molekul adhesi ini dapat menjadi faktor risiko yang berdiri sendiri untuk penyakit kardiovaskuler dan stroke. Secara statistik paling bermakna menunjukkan hubungan dengan derajat aterosklerosis adalah kadar sVCAM-1. Infeksi kronis dari beberapa virus dan bakteri diduga berhubungan dengan proses aterosklerosis, hal ini ditunjang dengan ditemukannya virus dan bakteri seperti cytomegalovirus, chlamydia pneumoniae, dan helicobacter pylori pada plak aterosklerosis.^{22,23}

2.2.3. Ketebalan Tunika Intima Media dan Ultrasonografi Duplex

Marker dari aterosklerosis di arteri adalah ketebalan tunika intima-media (*intima-media thickness*-IMT) di arteri tersebut. dan ketebalan tunika intima media arteri carotis merupakan marker untuk terjadinya arterosklerosis awal dan merupakan refleksi arterosklerosis secara umum.⁵

Ultrasonografi (USG) karotis duplex adalah alat diagnostik yang digunakan untuk pemeriksaan arteri karotis. USG karotis duplex dapat dipercaya,

tidak mempunyai risiko radiasi dan dapat digunakan untuk pasien dengan *claustrophobia* pada penggunaan mesin MRI. USG karotis Duplex mempunyai risiko yang lebih sedikit dibanding angiografi konvensional.^{24,25}

Penelitian terdahulu menunjukkan peningkatan ketebalan tunika intima media arteri karotis berhubungan dengan kejadian infark miokard dan stroke pada usia tua dan dewasa. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara ketebalan tunika intima media arteri karotis interna dengan faktor risiko stroke seperti diabetes melitus, hipertensi, hiperkolesterolemia, dan perokok.⁷

Suatu studi kardiovaskuler menunjukkan peningkatan ketebalan tunika intima-media (IMT) pada arteri karotis dihubungkan dengan peningkatan risiko infark miokard dan stroke pada dewasa tanpa didahului riwayat penyakit kardiovaskuler. IMT arteri karotis komunis $>0,87$ mm dan IMT arteri karotis interna $>0,9$ mm akan meningkatkan risiko gangguan vaskuler. Setiap peningkatan 0,2 mm pada IMT arteri karotis komunis, terjadi peningkatan risiko penyakit 27%. Untuk setiap peningkatan 0,55 mm pada IMT arteri karotis interna, terjadi peningkatan risiko 30%. IMT arteri karotis komunis dan arteri karotis interna diatas 1,18 mm dan 1,81 mm dihubungkan dengan suatu kejadian vaskuler setelah lebih dari 6 tahun.²⁴

Metode ultrasound dapat melihat ukuran secara kuantitas dari lesi aterosklerotik dan ketebalan dinding arteri. Ketebalan dinding arteri sering digunakan untuk melihat proses progresifitas dan regresi dari aterosklerosis. Stadium awal dari aterosklerosis dihitung menggunakan ketebalan tunika intima media, tersering pada arteri karotis. Penelitian yang berbeda menunjukkan

hubungan antara peningkatan IMT dengan merokok, hiperkolesterolemia, hipertensi dan peningkatan usia.²⁴

2.3 Leukosit

2.3.1. Leukosit sebagai sel inflamasi

Leukosit atau sel darah putih berfungsi untuk membantu tubuh melawan berbagai penyakit infeksi dan sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh. Sel darah putih tidak berwarna, memiliki inti, dapat bergerak secara amoebeid, dan dapat menembus dinding kapiler/*diapedesis*. Leukosit terdiri dari neutrofil, basofil, eosinofil, monosit dan limfosit.²⁶

Hidup sel leukosit tidak lama dan jumlahnya yang diperlukan ditempat inflamasi dipertahankan oleh *influx* sel sel baru dari persediaan di sumsum tulang. Pada infeksi akut neutrofil dalam sirkulasi dapat meningkat dengan segera, peningkatan tersebut disebabkan oleh migrasi netrofil ke sirkulasi dari sumsum tulang dan persediaan marginal intravaskuler. Persediaan marginal ini merupakan sel sel yang untuk sementara menempel pada dinding vaskuler. Komposisi leukosit adalah 45 % dalam sirkulasi dan 55 % marginal, atas pengaruh IL1, TNF α dan endotoksin leukosit dari sumsum tulang dikerahkan ke sirkulasi.²⁶

Monosit hanya memiliki persediaan sedikit dalam sumsum tulang, mobilisasi monosit ke sirkulasi memerlukan waktu yang lebih lama untuk membagi diri dari sel asalnya. Monosit pada keadaan normal mempunyai tempat permanen di dalam jaringan berupa makrofag. Eosinofil juga disimpan sebagai persediaan dalam sumsum tulang dan marginal dalam vaskuler. Eosinofil

mempunyai komponen yang dominan, terutama pada jaringan ikat dibawah epitel seperti saluran nafas.²⁷

Sel sel sistem imun non spesifik seperti sel mast, basofil, limfosit, eosinofil, neutrofil dan makrofag jaringan berperan dalam inflamasi. Produk sel mast mempunyai peran penting dalam proses inflamasi, beberapa diantaranya menimbulkan vasodilatasi dan edema serta meningkatkan adhesi neutrofil dan monosit ke endotel. Vasodilatasi meningkatkan persediaan darah untuk memberikan lebih banyak molekul dan sel yang diperlukan untuk memerangi anti gen yang mencetuskan inflamasi. Kerusakan jaringan langsung disebabkan oleh cedera atau endotoksin yang dilepaskan mikroba menimbulkan pelepasan mediator seperti proaglandin dan leukotrin yang meningkatkan permeabilitas vaskuler. Sel mast dapat diaktifkan oleh kerusakan jaringan dan mikroba melalui komplemen (jalur alternatif atau klasik) dan kompleks IgE allergen atau neuropeptida, mediator inflamasi yang dilepas menimbulkan vasodilatasi.²⁶

Endotoksin mikroba mengaktifkan makrofag untuk melepas $\text{TNF-}\alpha$ dan IL-1 dengan sifat vasodilatasi. Hasil pelepasan berbagai mediator tersebut adalah mengendurnya sel sel endotel, peningkatan adhesi monosit dan keluarnya sel-sel jaringan sekitar untuk memakan mikroba. Sel endotel mengerut bila terjadi inflamasi, sehingga molekul besar dapat melewati dinding vaskuler.²⁶

Darah dalam sirkulasi mengandung sekitar 4000-11000 sel leukosit per mikroliter. Secara morfologis dan fungsional leukosit darah perifer terdiri dari tiga jenis populasi yaitu granulosit, limfosit dan monosit. Sel sel ini membentuk populasi leukosit normal. Hitung jenis leukosit memberikan proporsi berbagai

jenis sel yang membentuk seluruh populasi sel leukosit. Banyak penyakit neoplastik, inflamatorik dan imunologik mengubah proporsi leukosit walaupun jumlah total leukosit normal.^{27,28}

Jumlah leukosit total menyatakan jumlah sel-sel leukosit perliter darah (*system International Units* = SI unit) atau per satu mm³ darah. Nilai normalnya 4000 - 11000/mm³. Konsentrasi leukosit dalam darah lengkap dijaga relatif tetap konstan, walaupun setiap hari sejumlah leukosit mati, leukosit ini diganti melalui pembelahan sel. Pembentukan leukosit baru di sumsum tulang disebut granulopoiesis. Bertambahnya jumlah leukosit terjadi dengan mitosis, suatu proses pertumbuhan dan pembelahan sel yang berurutan. Sel sel bakal (*stem sel*) mampu membelah diri dan berkembang menjadi sel darah putih matang dalam suatu sekuen pematangan yang teratur kemudian dibebaskan dari sumsum tulang kedalam sirkulasi.^{27,28}

Tabel 2 . Leukosit darah normal dewasa

Sel leukosit	Jumlah	Prosentase
Leukosit Total	4.00 – 11.0 x 10 ⁹ /l	100 %
Netrofil	2,5 – 7,5 x 10 ⁹ /l	55-65 %
Eosinofil	0,04 – 0,4 x 10 ⁹ /l	1-3 %
Monosit	0,2-0,8 x 10 ⁹ /l	4-6 %
Basofil	0,01-0,1 x 10 ⁹ /l	0,4 – 1 %
Limfosit	1,5 – 3,5 x 10 ⁹ /l	25-35 %

Sumber : Essential haematology²⁸

Sel darah putih yang sedang berkembang dapat dibagi menjadi beberapa kompartemen fisiologik

1. Kompartemen proliferasi (*Proliferative pool*).
2. Kompartemen pematangan dan penyimpanan.
3. Kompartemen sirkulasi dan
4. Kompartemen pertumbuhan dan distribusi myeloid.

Pengaruh rangsangan fisiologik dan patologik tertentu dapat terjadi pembebasan granulosit dari kompartemen penyimpanan dan marginal dalam beberapa menit, diikuti dengan peningkatan pembentukan granulosit. Interaksi sel dengan sel dan pengeluaran faktor pertumbuhan humoral, mengendalikan pembentukan dan pematangan sel leukosit. Pembentukan leukosit juga secara substansial dipengaruhi oleh mediator kimiawi (sitokin dan kemokin) yang dikeluarkan sebagai bagian dari respon inflamasi dan imun.²⁸

Penyebab peningkatan jumlah leukosit didasari dua penyebab dasar yaitu Pertama merupakan reaksi yang tepat dari sumsum tulang normal terhadap stimulasi eksternal yaitu infeksi, inflamasi (nekrosis jaringan, infark, luka bakar arthritis,) *Stress* (*over exercise*, kejang, kecemasan, anestesi), obat (kortikosteroid,lithium, β - agonist), trauma (splenektomi), anemia hemolitik. Kedua adalah efek dari kelainan sumsum tulang primer, leukemia akut, leukemia kronis, kelainan mieloproliferasi.²⁹

2.3.2. Leukosit dengan Faktor Risiko Stroke

Sel inflamasi yang berada pada pembuluh darah mampu memberikan respon terhadap faktor risiko stroke jangka panjang seperti hipertensi, hiperlipidemi, diabetes melitus, obesitas, dan merokok, berkaitan dengan

peningkatan marker inflamasi sel endotel (misalnya meningkatnya sICAM-1), baik pada orang dengan atau tanpa riwayat infark serebral. Faktor risiko kardiovaskuler juga meningkatkan level TNF- α sistemik, yang dengan kuat menambah adhesi dari limfosit pada endotel serebral manusia in vitro. Monosit dalam sirkulasi mengatur level dari TNF- α plasma dan dapat menyebabkan respon yang sama in vivo.²³

Kolesterol juga merupakan faktor yang mengaktifkan monosit dan secara bertahap terkumpul di tempat tersebut hingga monosit matur menjadi makrofag dan pada akhirnya menjadi *foam cell*. Hiperkolesterolemia meningkatkan beberapa marker aktivasi sel inflamasi dan endotel. hal ini merupakan akibat dari peningkatan *nuclear transcription faktor-kB* (NF-kB), yang mengatur efek inflamasi vaskuler pada hiperkolesterolemia.²³

Hipertensi arterial mungkin merupakan faktor risiko stroke paling kuat. Hubungan antara perubahan tekanan darah akut atau kronik dengan marker inflamasi telah didokumentasikan dengan baik. Kadar sICAM-1 dalam sirkulasi, *soluble vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1), dan *sE-selectin* dilaporkan meningkat pada pasien dengan hipertensi esensial. Hipertensi akut yang diinduksi dengan tes pacu dingin pada pasien normotensi dan hipertensi meningkatkan level ICAM-1, sVCAM-1 serum, dan *sE-selectin* tetapi tidak mempengaruhi ekspresi dari molekul adhesi dalam monosit dan limfosit yang beredar di sirkulasi.²³

Menghisap rokok, secara umum dianggap sebagai immunosupresif, tetapi dalam kaitan dengan faktor risiko prohemostatik, merokok mungkin merupakan

faktor proinflamasi. Ekspresi monosit ditemukan meningkat pada perokok wanita dan bahkan lebih banyak pada orang-orang yang menggunakan kontrasepsi oral, yang berdasarkan pada induksi dari NF-kB pada monosit. Merokok meningkatkan kadar s-ICAM-1 yang beredar dalam sirkulasi dan menurunkan jumlah monosit aktif yang bersirkulasi, yang mengindikasikan bertambahnya adhesi sel-sel. Pada populasi dengan penyakit serebrovaskuler iskemik tersembunyi, mereka yang merokok mengalami peningkatan s-ICAM-1 dan sE-selectin.^{19,23}

Penelitian *cross sectional* juga menunjukkan hubungan antara faktor risiko vaskuler, termasuk diabetes mellitus, merokok, dan hiperlipidemi, dengan indeks inflamasi seperti jumlah leukosit, *c-reactive protein* (CRP) dan fibrinogen. Faktor risiko stroke dapat mempengaruhi interaksi antara sel inflamasi dan sel serebrovaskuler, menuntun pada peningkatan simulasi inflamasi dan formasi dari *plaque atheromatous* pada arteri besar dan penebalan tunika intima dengan trombosis lokal pada arteriol kecil.^{22,23}

2.4. Hubungan leukosit dengan aterosklerosis dan stroke iskemik.

Aterosklerosis dianggap sebagai suatu penyakit inflamasi sebab sel yang berperan pada lesi awal yang berupa makrofag berasal dari monosit dan limfosit ini merupakan hasil proses inflamasi.¹² Aterogenesis dikenali dengan beberapa fase yang saling berhubungan. Fase satu terjadi akumulasi dan modifikasi lipid (oksidasi, agregasi, proteolisis) dalam dinding arteri, yang selanjutnya mengakibatkan aktivasi inflamasi endotel. Pada fase kedua terjadi rekrutmen elemen inflamasi ke dalam tunika intima vaskuler yang dipengaruhi oleh ekspresi

molekul adhesi, seperti VCAM.-1, *P-* dan *E-selectin* di permukaan endotel. Pada fase ketiga aktivasi makrofag dan limfosit yang mensekresi berbagai sitokin dan *growth factors* yang selanjutnya mengakibatkan akumulasi sel busa. Fase keempat terjadi diferensiasi, proliferasi dan migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima. Plak aterosklerosis terdiri dari akumulasi ekstraseluler lipid, sel otot polos, jaringan ikat dan glukosaminoglikan. Lesi dini aterosklerosis adalah berupa *fatty streak*, merupakan murni suatu proses inflamasi, yang terdiri dari *monocyte derived macrophages* dan T limfosit yang dikemudian hari akan berkembang menjadi *fibrous plaque*.³⁰

Marker sistemik untuk inflamasi, leukosit, fibrinogen dan CRP telah menunjukkan sebagai penanda risiko stroke. Pada penelitian epidemiological jumlah leukosit berhubungan dengan risiko infark miokardial pertama kali dan stroke iskemik, sebuah efek yang independent dari rokok dan faktor risiko lain dalam meta analisis terkini. Jumlah leukosit juga meramalkan risiko terjadinya iskemik rekuren, termasuk stroke, pada populasi risiko tinggi.²³

Penelitian terdahulu menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan jumlah leukosit dengan aterosklerosis. Turunan leukosit berupa makrofag atau fagosit lainnya dipercaya berperan pada cedera vaskuler dan proses aterosklerosis. Jumlah leukosit merupakan satu indikator yang terintegrasi dari stimuli inflamasi baik pada fase akut maupun kronis. Peningkatan secara akut dipicu oleh infeksi dan keadaan stress lainnya, keadaan kronis disebabkan paparan terus menerus dari zat toksik seperti merokok tembakau. Meskipun jumlah leukosit itu adalah bervariasi dari hari ke hari, namun pengukuran sewaktu dapat ditunjukkan

untuk meramalkan risiko untuk kematian dan untuk penyakit-penyakit yang spesifik, termasuk kanker dan penyakit-penyakit cardiovascular.^{19,23}

Penelitian terdahulu menunjukkan jumlah leukosit telah dikaitkan dengan faktor-faktor risiko penyakit kardiovaskuler. CD Lee.dkk, Mendapatkan hubungan antara jumlah leukosit dengan insiden penyakit jantung koroner ($p < 0,001$) dan stroke ($p < 0,001$) dan dengan kematian akibat penyakit kardiovaskular ($p < 0,001$), Subyek dalam kuartil tertinggi dari leukosit (≥ 7.000 cells/mm³) memiliki risiko 1,8 kali kejadian jantung koroner penyakit ($p < 0,001$), 2.0 kali risiko kejadian stroke ($p < 0,002$) dan 2,3 kali risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular $p < 0,001$.⁶

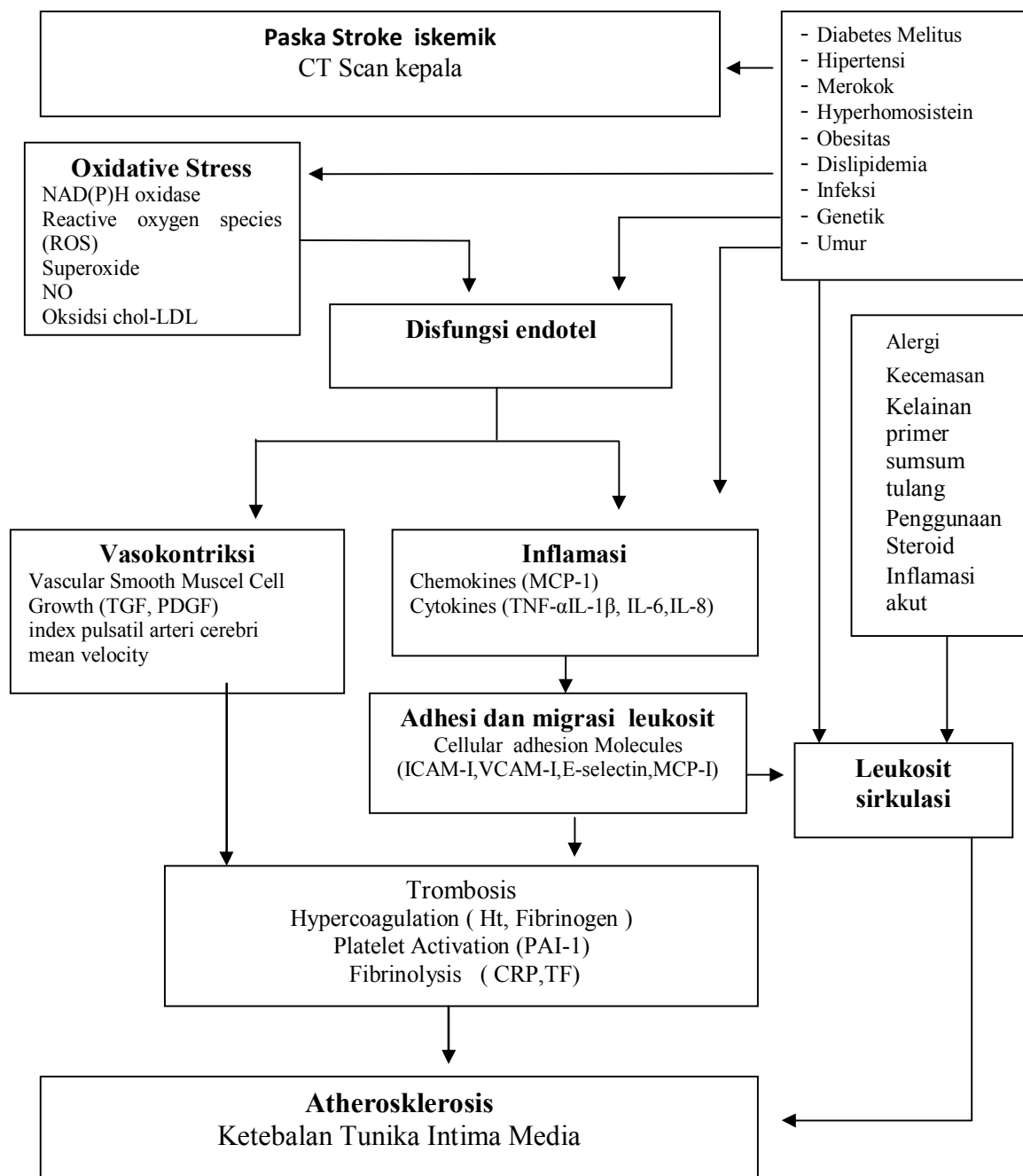
Mitchell S. Elkind,et al tahun 2001, menemukan hubungan antara jumlah leukosit dengan ketebalan maksimum plak arteri karotis interna /*maximal internal carotid plaque thickness* (MICPT), terutama pada ras hispanik, ras yang memiliki risiko stroke dan penyakit vaskuler lain yang tinggi. Jumlah leukosit ≥ 7300 sel/mm³ berhubungan dengan ketebalan maksimal plek arteri karotis interna. Terdapat variasi dalam jenis kelamin, hubungan yang lebih kuat pada pria dibanding wanita.⁷

Grau JA, et al mendapatkan bahwa pada populasi risiko tinggi terserang penyakit kardiovaskuler, jumlah leukosit > 8200 sel /mm³ mempunyai risiko lebih tinggi terjadi stroke dibanding dengan jumlah leukosit < 5900 sel/mm³, dan neutrofil berkontribusi terhadap peningkatan risiko.⁹

Kurktschiev, 2002, mendapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah leukosit dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis dan arteri femoralis

pada populasi risiko penderita diabetes melitus . Penelitian ini juga menemukan hubungan antara leukosit dengan faktor risiko obesitas, tekanan darah, kadar LDL dan HDL plasma, trigliserida, dan merokok.³¹

2.5. Kerangka teori

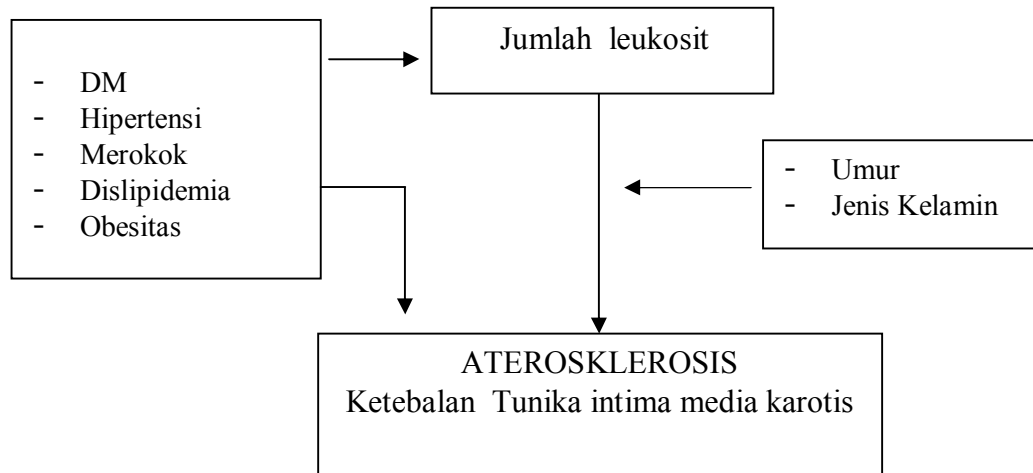


Keterangan kerangka teori

Faktor risiko pada pasien paska stroke iskemik antara lain umur, jenis kelamin, diabetes melitus, hipertensi, merokok, obesitas, dislipidemia dan infeksi dapat memicu atau memperberat disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan menyebabkan terjadinya inflamasi pada vaskuler yang menyebabkan adhesi dan migrasi leukosit. Agresi dan adhesi leukosit akan menyebabkan perubahan dari jumlah leukosit sirkulasi. Disfungsi endotel berlanjut menjadi proses trombosis, penebalan tunika intima media dan terjadi aterosklerosis. Beberapa faktor risiko pada pasien paska stroke iskemik juga dapat mempengaruhi inflamasi pada vaskuler dan pada proses trombosis secara langsung serta mempengaruhi jumlah leukosit dalam sirkulasi darah.

Penelitian ini melihat hubungan antara jumlah leukosit total dalam sirkulasi darah dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis dalam kaitannya dengan inflamasi pada aterosklerosis. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi perubahan jumlah leukosit total dalam sirkulasi darah akan dikendalikan dengan metodologi (kriteria inklusi dan eksklusi). Faktor-faktor lain yang berhubungan dengan risiko aterosklerosis, yang dapat menjadi faktor perancu penelitian ini seperti umur, jenis kelamin, diabetes melitus, hipertensi, merokok, obesitas, hiperhomosistein, dislipidemia dan infeksi kronis akan dikendalikan dengan statistik.

2.6. Kerangka Konsep



2.7. HIPOTESIS

Berdasarkan pada uraian diatas maka hipotesis pada penelitian ini adalah

1. Terdapat hubungan antara jumlah leukosit total dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik.
2. Ada hubungan antara jumlah leukosit total dengan kejadian aterosklerosis arteri karotis interna yang dilihat dari ketebalan tunika intima media.
3. Terdapat hubungan antara faktor risiko stroke dengan aterosklerosis yang dilihat dari ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional belah lintang (*Cross Sectional*) dengan ruang lingkup ilmu penyakit saraf.

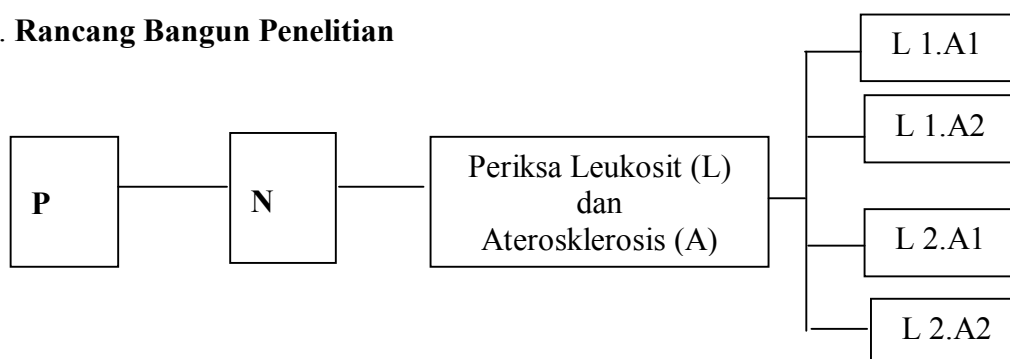
3.2. Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan pada periode juli-september 2010 .

3.3. Tempat penelitian

Di Polisaraf Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Kariadi Semarang

3.4. Rancang Bangun Penelitian



Keterangan :

P : Polpulasi

N : Sampel

L 1 : Jumlah leukosit \geq (*cut off point*)

L 2 : Jumlah leukosit $<$ (*cut off point*)

A 1 : Ateroslerosis positif ketebalan tunika intima-media $> 0,9$ mm

A 2 : Ateroslerosis positif ketebalan tunika intima-media $\leq 0,9$ mm

3.5. Populasi dan Sampel

3.5.1. Populasi target

Populasi target adalah pasien paska stroke iskemik satu bulan setelah onset serangan

3.5.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah pasien paska stroke iskemik yang kontrol ke polisaraf RSUP Dr.Kariadi Semarang

3.5.3. Sampel penelitian

Sampel diambil secara *consecutive* dari penderita pasien paska stroke iskemik yang kontrol ke polisaraf RS Dr.Kariadi Semarang

3.5.3.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien laki-laki dan perempuan paska stroke iskemik pertama kali yang telah dibuktikan dengan CT Scan Otak.
2. Usia pasien 45 sampai 75 tahun
3. Paska stroke onset lebih dari 1 bulan sampai 5 tahun.
4. Pasien setuju mengikuti penelitian.

3.5.3.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien menderita penyakit yang berhubungan fungsi sumsum tulang primer, leukemia akut, leukemia kronis, kelainan mieloproliferatif. Dari anamnesis dan laboratorium jumlah leukosit total < 2500 atau > 25.000 /mm³

2. Pasien mendapat terapi kortikosteroid
3. Pasien dalam keadaan infeksi akut, suhu tubuh $\geq 38^{\circ}\text{C}$
4. Pasien dalam keadaan inflamasi akut : luka bakar, nekrosis jaringan, dan arthritis (nyeri pada persendian)
5. Pasien dalam keadaan stress misalnya *over exercise* baru selesai latihan olah raga atau senam stroke, baru mendapat serangan kejang, mengalami kecemasan, atau dalam pengaruh anestesi. Kecemasan diesklusi dengan *Zung Anxiety Rating Scale* , penderita dinyatakan cemas > 23 , tidak cemas ≤ 23

3.5.3.4. Besar Sampel

Besarnya subyek penelitian ditentukan secara *consecutive sampling* yaitu semua pasien – pasien yang telah diseleksi dengan kriteria inklusi dan eksklusi dari periode 1 Juli – 1 September 2009.

Besar sampel dihitung dengan formulasi sampel tunggal ketepatan absolut :³²

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Dimana $Q = (1 - P)$

n : Besar sampel

$Z\alpha$: Tingkat kepercayaan 95% = 1,96

P : Perkiraan proporsi populasi (50%) = 0,5

d : Tingkat kesalahan yang diperbolehkan (0,2), power peneliti 80%

Berdasarkan rumus tersebut diatas, diperoleh 30 subyek penelitian.

3.6. Identifikasi Variabel

- Variabel bebas : Jumlah leukosit total

Skala numeric dan skala kategori nominal :

- Jumlah leukosit total \geq *cut off point*
- Jumlah leukosit total $<$ *cut off point*

- Variabel tergantung :

Ketebalan tunika intima media arteri karotis interna

Skala numerik, dan skala kategori nominal

- Aterosklerosis jika $IMT > 0,9$ mm
- Non Aterosklerosis $IMT \leq 0,9$ mm

- Variabel perancu : hipertensi , diabetes , dislipidemia , merokok, obesitas, jenis kelamin dengan skala nominal ,usia dalam skala numerik dan kategori.

3.7 Definisi Operasional

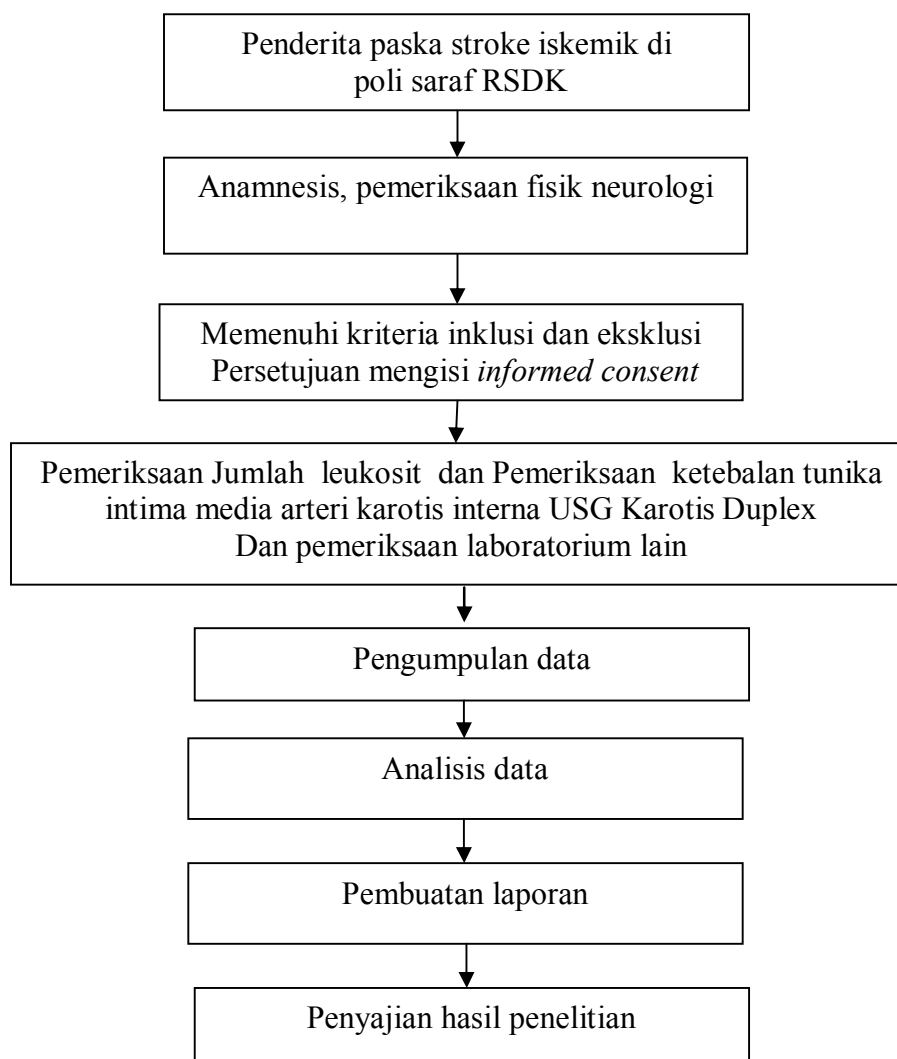
Tabel 3. Definisi operasional

NO	VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	INSTRUMEN	SKALA
1	Paska stroke iskemik	Penderita dengan gangguan fungsi saraf yang disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak secara mendadak dan cepat timbul gejala dan tanda sesuai daerah fokal otak yang telah keluar dari rawat inap, dengan batasan minimal satu bulan paska rawat inap. Diagnosis ditegakkan dengan adanya gambaran hipodens pada CT Scan kepala.	CT Scan kepala	Nominal
2	Jumlah leukosit total	Jumlah sel darah putih/leukosit yang beredar dalam sirkulasi darah.	Hematology analiser symex kx-21	Numerik
3	Ketebalan tunika intima-media (<i>intima-media thickness-IMT</i>)	Ketebalan maksimum tunika intima-media (<i>intima-media thickness-IMT</i>) arteri karotis interna, diambil data IMT maksimal dari arteri karotis kanan dan kiri . IMT diukur 3 cm proksimal dan 1 cm distal dari bifurkasio dalam satuan mm	USG karotis Duplex dengan pesawat Sonografi Siemens Soniline omnia no seri FBE 0322	Numerik
4	Aterosklerosis	Aterosklerosis positif apabila ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna > 0,9 mm	Ketebalan tunika intima media arteri karotis interna	Nominal

5	Usia penderita	Usia penderita anamnesis dengan penderita atau keluarganya dicocokkan dengan KTP/identitas yang ada, dengan pembulatan < 6 bulan dibulatkan ke bawah dan > 6 bulan dibulatkan keatas.	Kuesioner anamnesis dengan penderita atau keluarganya	Numerik
6	Jenis kelamin	Status kelamin yang ditentukan dengan observasi dan identitas diri	Kuesioner	Nominal
7	Diabetes melitus	Anamneis didapatkan riwayat DM dan pemeriksaan laboratorium terdapat kenaikan kadar gula darah GDP > 126 mg/dl atau GDPP > 200 atau HbA1c > 7	Laboratorium Klinik RSDK	Nominal
8	Dislipidemia	Dislipidemia Kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Dislipidemia bila : Kolesterol total > 200 atau Triglisericid > 150 atau HDL < 40 atau LDL > 130	Laboratorium	Nominal
9	Obesitas	Obesitas didapatkan berdasarkan status gizi dengan perhitungan Body Mass Indexs (BMI) > 25,01 Status Gizi berdasar BMI Normal (18,5 – 23,0) <i>Overweight</i> (23,01–25,00) Obesitas (> 25,01)	Pemeriksaan TB dan Berat badan dengan timbangan injak dan alat ukur tinggi badan	Nominal
10	Kebiasaan merokok	Kebiasaan merokok apabila dari anamnesis didapatkan kebiasaan merokok lebih dari 10 batang perhari.	Kuesioner Anamnesis pada penderita dan atau keluarga	Nominal

11	Hipertensi	Hipertenai jika kenaikan tekanan darah sistolik >140 mmHg atau diastolik >90 mmHg	Tensimeter	Nominal
----	------------	---	------------	---------

3.8. Alur Penelitian



3.9. Prosedur Penelitian

Pencarian sampel dilakukan di poli saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi, diberikan penjelasan dan diminta persetujuan mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*. Dilakukan anamnesis, menjawab kuesioner yang telah disediakan dan pemeriksaan fisik neurologi. Diberikan pengantar untuk pemeriksaan laboratorium dan USG karotis Duplex. Pemeriksaan laboratorium dilakukan hari kedua pagi hari setelah puasa 8 jam di laboratorium klinik RSUP Dr.Kariadi Semarang.

Pemeriksaan laboratorium darah rutin termasuk didalamnya jumlah leukosit total dan hitung jenis leukosit serta faktor risiko lain : kolesterol total, LDL, HDL, gula darah sewaktu , gula darah puasa dan gula darah 2 jam *post prandial*, HbA1C .

Pemeriksaan leukosit total setelah dilakukan anamnesis dan pemeriksaan, penderita tidak dalam keadaan menderita penyakit yang berhubungan fungsi sumsum tulang primer, leukemia akut, leukemia kronis, kelainan mieloproliferatif, tidak sedang mendapat terapi kortikosteroid, tidak dalam keadaan infeksi akut, suhu tubuh $\geq 38^{\circ}\text{C}$. tidak dalam keadaan inflamasi akut : luka bakar, nekrosis jaringan, dan arthritis. Pasien tidak dalam keadaan stress (setelah olahraga dan aktivitas fisik berat, kejang, kecemasan diperiksa dengan *Zung Anxiety Rating Scale*, anestesi), Infeksi akut ditandai dengan suhu tubuh lebih dari 38°C .

Pemeriksaan USG Karotis Duplex dilakukan untuk melihat ketebalan tunika intima media arteri karotis interna oleh 1 orang dokter spesialis radiologi yang berkompetensi di bagian radiologi RSUP.Dr.Kariadi Semarang.

3.10. Analisis Data

Pengumpulan data dilakukan secara manual dengan menggunakan formulir penelitian yang telah disediakan. Penyajian dan analisis dilakukan dengan komputer, menggunakan program SPSS for Windows versi 15 menggunakan analisis statistik yang sesuai.

Analisis univariat untuk melihat diskripsi seluruh data penelitian. Uji normalitas distribusi data dengan uji saphiro-Wilk. Analisis bivariat hubungan antara jumlah leukosit dengan ketebalan tunika intima dilakukan Uji Korelasi Spearman Rho karena distribusi data ketebalan tunika intima tidak normal, dengan tingkat kepercayaan 95 %.

Analisis selanjutnya adalah *Receiver Operating Curve* (ROC), untuk menentukan *cut off point* jumlah leukosit total dengan terhadap kejadian aterosklerosis. disebut aterosklerosis jika $IMT > 0,9$ mm. Hubungan *cut off point* leukosit total dengan aterosklerosis menggunakan uji Chi Square. Data-data dari variabel lain yang berhubungan dilakukan analisa multivariat dengan multivariat regresi logistik.

3.11. Etika Penelitian

Sebelum penelitian dilakukan telah dimintakan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK UNDIP / RSDK. Seluruh biaya yang berhubungan dengan penelitian ditanggung oleh peneliti. Persetujuan keluarga dimintakan dalam bentuk *informed consent* tertulis. Pasien atau keluarga berhak menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian tanpa ada konsekuensi apapun serta identitas penderita akan dirahasiakan.

BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian ini melibatkan 35 orang pasien paska stroke iskemik yang kontrol ke instalasi rawat jalan ilmu penyakit saraf RSUP Dr.Kariadi Semarang.

Tabel 4. Karakteristik umum subyek.

Karakteristik	Rerata (SD)	Min-maks	n	%
Usia (tahun)	57,54(SD=6,9)	45 – 74		
Jenis Kelamin				
- Pria			23	65,7
- Wanita			12	34,3
Tingkat Pendidikan				
- SD			2	5,7
- SLTP			4	11,4
- SLTA			15	42,9
- Sarjana			13	37,1
- Tidak sekolah			1	2,9
Pekerjaan				
- PNS / ABRI			14	40,0
- Pegawai Swasta			2	5,7
- Wiraswasta			1	2,9
- Pensiunan			13	37,1
- Tidak bekerja			5	13,3
Riwayat Merokok				
- Perokok			7	20
- Bukan perokok			28	80
Onset(bulan)	7,46(SD=3,60)	2 - 16		

Data pada tabel 4 menunjukkan rerata usia subyek 57,54(SD= 6,9) tahun. Usia termuda 45 tahun dan tertua 74 tahun. Jenis kelamin subyek pria 23(65,7%) dan wanita 12 (34,3%). Rerata usia pada pria dan wanita tidak terlalu jauh berbeda rerata umur pria adalah 58,4 (SD=6,6) sedangkan rerata usia wanita

adalah lebih muda 57,5(SD=6,9) tahun. Pendidikan tertinggi subyek adalah perguruan tinggi 37,1%, sebagian besar subyek berpendidikan SLTA 42,9%. Jenis pekerjaan terbanyak PNS/ABRI 14 (40.0 %) diikuti pensiunan 13 (37.1%). Riwayat merokok didapatkan pada 7 orang subyek dan sudah tidak merokok setelah serangan stroke. Rerata onset serangan stroke adalah 7,46 (SD=3,6) bulan.

Karakteristik hasil pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium serta pemeriksaan USG duplex disajikan pada tabel 5.

Tabel 5. Karakteristik hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium pada subyek dengan aterosklerosis dan tanpa aterosklerosis.

	N=35 Rerata(SD)	Aterosklerosis(+)	Aterosklerosis(-)	P *
		N= 11(31,4%) Rerata(SD)	N=24 (68.6%) Rerata(SD)	
Tekanan Sistolik(mmHg)	145.00 (SD= 18,3)	150,7 (SD= 20,9)	141.19(SD=15,8)	0,493
Tekanan Diastole(mmHg)	88,29 (SD= 9.8)	90,91 (SD= 10,11)	87,08(SD= 9.54)	0,361
Leukosit total (Sel/mm ³)	7684,10(SD=1621,8)	8604,5 (SD=295,9)	7262,8(SD=1602,9)	0,014
Gula Darah Puasa(mg/dl)	114.46 (SD= 38,9)	106,36 (SD=16,69)	119.46 (SD=48,3)	0,466
GD2PP (mg/dl)	185.77(SD=73.4)	185,64(SD=74.34)	185,83(SD=72,31)	0,972
Trigliserida (mg/dl)	128.03(SD=79.9)	126,36(SD=78,98)	128,39(SD=82,11)	0,594
Kolesterol Total (mg/dl)	190.03(SD=45.4)	186,36(SD=44.14)	191,71(SD=46.78)	0,709
Kolesterol LDL (mg/dl)	116,03(SD=25,6)	116,01(SD=32,10)	107,25(SD=22,24)	0,776
Kadar Kolesterol HDL	43.46(SD=7.1)	40.64(SD=5,81)	44,75(SD= 7,25)	0,094
HbA1C (%)	6.30(SD=1.4)	6.03(SD=1.1)	6.48(SD=1.6)	0,487
BMI	24,1(SD=3,6)	25,77(SD=4,64)	23,24(SD=2,69)	0,074
IMT (mm)	0,81(SD=0,2)	1,10(SD=0,13)	0,67(SD=0,1)	0,000

*Uji Mann-Whitney

Tabel 5 menunjukkan rerata tekanan darah sistolik 145,00 (SD=18,3) mmHg dan rerata tekanan darah diastolik 88,29 (SD=9.8) mmHg. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah subyek dengan aterosklerosis dan tanpa aterosklerosis.

Rerata BMI subyek yaitu 24,1(SD=3,6) hal ini menunjukkan bahwa rerata subyek mempunyai status gizi *overweight*. Rerata BMI pada subyek dengan aterosklerosis adalah 25,77(SD \pm 6,3) menunjukkan status gizi obesitas. Tidak terdapat perbedaan bermakna rerata BMI pada subyek dengan atau tanpa aterosklerosis.

Rerata kadar gula darah puasa masih dalam batas normal (<125mg/dL). Rerata profil lipid, kolesterol total, trigliserida, LDL dan HDL juga masih dalam batas normal dan tidak ada perbedaan bermakna antara subyek dengan aterosklerosis dan tanpa aterosklerosis. Rerata jumlah leukosit total berbeda secara bermakna antara subyek dengan aterosklerosis dan tanpa aterosklerosis $p < 0,05$.

4.2. Hasil analisis bivariat faktor risiko dengan ketebalan tunika intima media dan jumlah leukosit total .

Analisis bivariat beberapa faktor risiko dengan ketebalan tunika intima media menggunakan uji Spearman'rho, karena distribusi data ketebalan tunika intima media tidak normal, hasil disajikan pada tabel 6. Didapatkan jumlah leukosit total mempunyai korelasi positif, dengan koefisien korelasi 0,621 (korelasi derajat kuat) $p < 0.001$ dan HDL mempunyai korelasi negatif, dengan koefisien korelasi 0,350 (korelasi derajat sedang) $p < 0.05$.

Tabel 6 . Hasil analisis bivariat variabel faktor risiko dengan ketebalan tunika intima media

Variabel	Ketebalan tunika intima-media(mm)	
	Koefisien korelasi <i>r</i>	<i>p</i>
Usia	0,004	0,958
Jenis Kelamin	-0,254	0,142
BMI	0,252	0,144
Jumlah Leukosit Total	0,622	0,000*
Kadar HbA1C	-0,159	0,363
Kolesterol Total	0,168	0,334
Trigliserida	0,046	0,793
Kolesterol LDL	-0,106	0,545
Kolesterol HDL	-0,350	0,040*
Onset	-0,063	0,720
r =Uji Spearman's rho *p<0,05		

Tabel 7. Hasil analisis bivariat faktor risiko lain dengan jumlah leukosit total

Variabel	Jumlah leukosit total	
	Koefisien korelasi <i>r</i>	<i>p</i>
BMI	0,157 ¥	0,367
Kadar GDS	0,024 \$	0,890
Kadar GD2PP	0,126 \$	0,470
Kadar HbA1C	0,159 \$	0,433
Kolesterol Total	0,023 \$	0,897
Trigliserida	0,209 \$	0,228
Kolesterol LDL	0,269 ¥	0,119
Kolesterol HDL	-0,302 ¥	0,076
¥ ; Uji Pearson \$: uji Spearman's rho		

Analisis bivariat variabel faktor risiko dengan jumlah leukosit total disajikan pada tabel 7. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara faktor risiko dengan jumlah leukosit total.

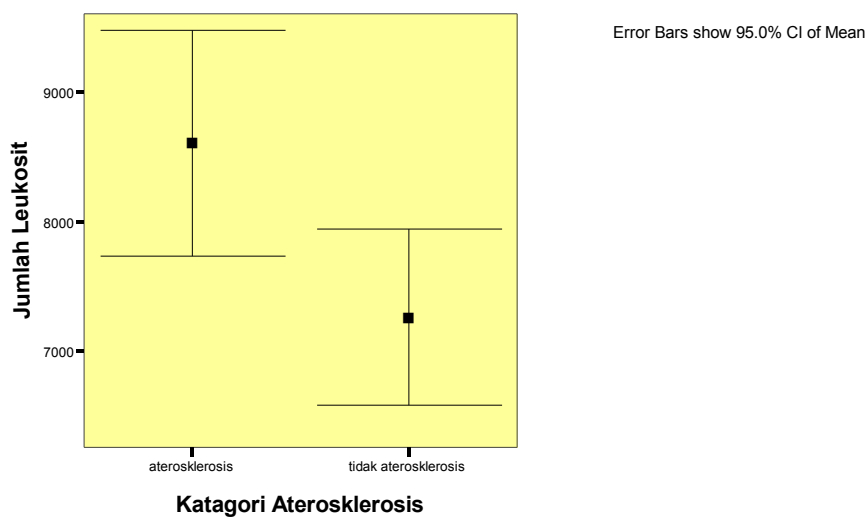
4.3. Hasil analisis bivariat jumlah leukosit total dengan ketebalan tunika intima media dan aterosklerosis .

Rerata jumlah leukosit adalah 7684,1(SD=1621,8) sel/mm³, nilai minimum adalah 4430 sel/mm³ dan nilai maksimum adalah 11000 sel/mm³. Uji normalitas Shapiro Wilk $p = 0,543$ menunjukkan bahwa sebaran data jumlah leukosit total normal. Rerata ketebalan tunika intima media 0.811(SD=0,2) mm nilai minimal adalah 0,5 mm dan nilai maksimal adalah 1,3 mm. Uji normalitas Shapiro Wilk $p = 0,013$ menunjukkan bahwa sebaran data ketebalan tunika intima media tidak normal.

Hubungan antara jumlah leukosit total dengan IMT arteri karotis interna dianalisis dengan uji korelasi Spearman's rho, didapatkan korelasi positif antara jumlah leukosit total dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna dengan koefisien korelasi 0,621 (korelasi derajat kuat) dengan nilai $p = 0.000$ (bermakna).

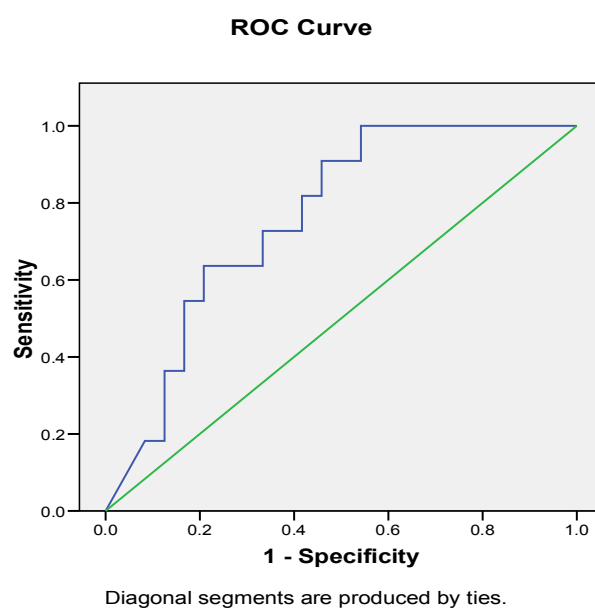
Data ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna kemudian dikategorikan menjadi aterosklerosis jika $IMT > 0,9$ mm dan tidak aterosklerosis jika $IMT \leq 0,9$ mm. Didapatkan subyek yang mengalami aterosklerosis sebanyak 11 penderita (31,4%) dan 24(68,6 %) tidak mengalami aterosklerosis.

Data tabel 5 menunjukkan rerata(SD) jumlah leukosit total pada penderita dengan aterosklerosis adalah 8604,5 (SD=1295,9), lebih tinggi dibandingkan dengan rerata leukosit total pada penderita tidak aterosklerosis 7262,8(SD=1602,97). Grafik perbedaan ditampilkan pada gambar 5.



Gambar 5 .Perbedaan rerata jumlah leukosit total pada subyek dengan atau tanpa aterosklerosis

Potensi nilai jumlah leukosit total pada pasien paska stroke iskemik yang berhubungan dengan kejadian aterosklerosis arteri karotis interna dianalisis dengan *Receiver Operating Curve* (ROC). Hasil kurva ROC ditampilkan pada gambar 6



Gambar 6 : Kurva ROC jumlah leukosit total terhadap aterosklerosis

Hasil analisis ROC menunjukkan bahwa jumlah leukosit total pada pasien paska stroke iskemik dengan aterosklerosis memiliki $AUC = 0,761$ (95% CI=0,6 s/d 0,9) dengan nilai $p = 0,014$, hal ini menunjukkan bahwa jumlah leukosit dapat digunakan untuk menilai hubungannya dengan aterosklerosis. Nilai *cut off point* yang digunakan adalah 7305 sel/mm^3 , ditetapkan batasan 7300 sel/mm^3 , mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang paling baik, yaitu sensitifitas 81,8 % dan spesifisitas 58,3 %. Hubungan kategori jumlah leukosit total berdasarkan *cut off point* dengan aterosklerosis ditampilkan pada tabel 8

Tabel 8. Distribusi jumlah leukosit total pada aterosklerosis dan tidak aterosklerosis

Jumlah leukosit total	Kategori aterosklerosis	
	Aterosklerosis n (%)	Tidak aterosklerosis n (%)
≥ 7300	9 (25,7%)	10 (28,6%)
< 7300	2 (5,7 %)	14 (40 %)
$\chi^2 : 4,9$	$p=0,027$	RP=6,3 (Ik; 1,1 -35,6)
Sensitivitas = 81,8 %	Nilai duga positif = 47,3 %	
Spesifisitas = 58,3 %	Nilai duga negatif = 87,5 %	
Akurasi = 65,7 %		
Prevalensi = 31,4 %		

Tabel 8 menunjukkan bahwa pasien dengan jumlah leukosit total darah $\geq 7300 \text{ sel/mm}^3$ dengan aterosklerosis sebanyak 9 orang (37,1%) sedangkan pada pasien dengan jumlah leukosit total $< 7300 \text{ sel/mm}^3$ hanya 2 orang (2,9%) dan perbedaan tersebut bermakna secara statistik, ($p < 0,05$).

Hasil perhitungan Rasio Prevalen (RP) menunjukkan bahwa subyek yang mempunyai jumlah leukosit total lebih dari atau sama dengan 7300 sel/mm^3 mempunyai risiko 6,3 kali terjadi aterosklerosis pada arteri karotis interna, dibanding dengan subyek yang mempunyai jumlah leukosit total kurang dari 7300 sel/mm^3 .

Data tabel 8 menunjukkan bahwa jumlah leukosit total pada pasien paska stroke cukup sensitif (sensitivitas = 81,8 %) untuk mendiagnosis kejadian aterosklerosis, akan tetapi tidak cukup spesifik (spesifisitas = 58,3 %), nilai duga positif menunjukkan bahwa jumlah leukosit total $\geq 7300 \text{ sel/mm}^3$ dapat menentukan 47,3 % dari penderita akan mengalami aterosklerosis, sedangkan nilai duga negatif menunjukkan bahwa jumlah leukosit total $< 7300 \text{ sel/mm}^3$ dapat menentukan 87,5 % yang tidak mengalami aterosklerosis.

4.4. Hasil analisis bivariat variabel kategori faktor risiko dengan aterosklerosis

Faktor risiko aterosklerosis dikategorikan sebagai hipertensi jika kenaikan tekanan darah sistolik $> 140 \text{ mmHg}$ atau diastolik $> 90 \text{ mmHg}$. Diabetes mellitus apabila kenaikan kadar gula darah GDP $> 126 \text{ mg/dl}$ atau GDPP $> 200 \text{ mg/dl}$ atau HbA1c > 7 . Dislipidemia bila kolesterol total > 200 atau trigliserida > 150 atau HDL $< 40 \text{ mg/dl}$ atau LDL $> 130 \text{ mg/dl}$. Obesitas didapatkan berdasarkan status gizi dengan perhitungan *Body Mass Index* (BMI) $> 25,01$. Kebiasaan merokok apabila dari anamnesis didapatkan kebiasaan merokok 10 batang perhari. Usia dikategorikan menjadi ≥ 55 tahun dan < 55 tahun. Jumlah

leukosit total dikategorikan menjadi ≥ 7300 dan < 7300 . HDL dikategorikan menjadi HDL < 40 dan HDL > 40 mg/dl. Hasil analisis statistik disajikan pada tabel 9

Tabel 9. Analisis bivariat variabel katagori jenis kelamin, usia, riwayat hipertensi, riwayat merokok, hipertensi, DM, dislipidemia, leukosit ≥ 7300 , HDL < 40 dengan kejadian aterosklerosis.

	Aterosklerosis (+) N: 11		Aterosklerosis (-) N: 24		P	RP	IK 95%	
	n	%	N	%			min	mak
Jenis kelamin								
Pria	9	39,1	12	60,9	¥ 0,486	0,259	0,56	18,20
wanita	2	16,7	12	63,3				
Usia								
≥ 55 tahun	10	45,5	11	54,5	¥ 0,027	10,01	1,10	90,78
< 55 tahun	1	7,7	10	92,3				
Riw. Hipertensi								
Ya	10	33,3	20	66,7	¥ 1,000	2,00	0,19	20,33
Tidak	1	20,0	4	80,0				
Riw. Merokok								
Ya	2	28,6	5	71,4	¥ 1,000	0,84	0,13	5,22
Tidak	9	32,9	19	67,1				
Riw. DM								
Ya	2	18,2	9	82,8	¥ 0,435	0,37	0,06	2,11
Tidak	9	45,5	15	54,5				
Dislipidemia								
Ya	4	30,8	9	69,2	¥ 1,000	0,95	0,21	4,18
Tidak	7	31,8	15	69,2				
Obesitas								
Ya	6	66,7	3	33,3	¥ 0,015*	8,40	1,54	45,73
Tidak	5	19,2	21	80,8				
Leukosit ≥ 7300								
≥ 7300	9	47,4	10	52,6	¥ 0,027*	6,30	1,1	35,67
< 7300	2	77,1	14	92,3				
HDL < 40								
< 40	6	60,0	4	40,0	¥ 0,048*	6,00	1,2	30,0
> 40	5	20,0	20	80,0				

Uji Statistik ¥ = Fisher's tes χ = Chi Square *p < 0,05

Tabel 9 menunjukkan faktor risiko yang berhubungan secara bermakna dengan kejadian aterosklerosis adalah usia ≥ 55 tahun $p = 0,027$, obesitas $p = 0,015$, jumlah leukosit total ≥ 7300 sel/mm³ $p = 0,027$ dan kadar HDL kurang dari 40 mg/dl dengan $p = 0,048$

4.5. Analisis multivariat faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian aterosklerosis

Faktor risiko pada analisis bivariat yang berhubungan secara bermakna dengan kejadian aterosklerosis adalah usia, obesitas, jumlah leukosit total dan kadar HDL. Kemudian dilakukan analisis multivariat regresi logistik untuk mengetahui kekuatan hubungan dari faktor faktor risiko tersebut dengan kejadian aterosklerosis. Hasil analisis statistik disajikan pada tabel 10.

Tabel 10 . Analisis multivariat hubungan umur, obesitas, jumlah leukosit total dan kadar HDL kolesterol dengan aterosklerosis.

	RP	p	IK 95 %	
			minimum	maksimum
Umur	99,99	0,011	2,92	342,4
Jumlah leukosit total	25,50	0,015	1,89	351,74
Obesitas	18,94	0,042	1,11	321,12

Hasil tabel 10 menunjukkan bahwa variabel yang berhubungan dengan aterosklerosis adalah umur, leukosit total dan obesitas sedangkan kadar kolesterol HDL tidak berhubungan secara bermakna.

BAB 5

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 35 pasien paska stroke iskemik, dengan menggunakan *consecutive sampling*. Karakteristik usia dan jenis kelamin pada penelitian ini kurang lebih sama dengan penelitian epidemiologi stroke sebelumnya. Hasil penelitian sebelumnya, risiko stroke bertambah dengan bertambahnya umur, risiko stroke meningkat pada dekade setelah umur 55 tahun, penelitian ini rata-rata usia subyek adalah 57,54 tahun. Penelitian terdahulu mendapatkan jenis kelamin pria lebih banyak dibanding wanita, demikian pula pada penelitian ini pria didapatkan 65,7 % dan wanita 34,3%.

Penelitian ini riwayat hipertensi didapatkan pada 30 orang (80 %), sesuai literatur yang menyebutkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko vaskuler yang paling banyak pada penderita stroke iskemik baik berdiri sendiri maupun bergabung dengan faktor risiko lainnya. Riwayat DM didapatkan pada 31,4% subyek dan riwayat merokok didapatkan pada 7 orang atau 20 % subyek. Penelitian sebelumnya tentang DM dan merokok menyebutkan bahwa DM telah terbukti sebagai faktor risiko yang kuat untuk semua manifestasi klinik penyakit vaskuler aterosklerosis. Merokok meningkatkan risiko stroke, sesudah faktor risiko lainnya dikendalikan. Risiko pada perokok berat lebih tinggi daripada perokok ringan. Pada penelitian ini subyek dengan riwayat merokok adalah perokok sedang, merokok kurang dari 20 batang perhari dan sudah berhenti merokok setelah terserang stroke.

Rerata BMI subyek yaitu 24,1 (SD $\pm 3,6$) hal ini menunjukkan bahwa rerata subyek mempunyai status gizi *overweight* dan berdasarkan katagori status gizi didapatkan subyek dengan obesitas sebanyak 9 orang (25,7%). Penelitian terdahulu menyatakan obesitas memberi risiko stroke dua kali lipat. Obesitas memberi beban berat kepada jantung, dan merupakan predisposisi untuk meningkatnya kadar kolesterol total dan trigliserida, hipertensi, menurunnya kadar kolesterol HDL, dan diabetes mellitus.

Penelitian ini didapatkan hubungan antara jumlah leukosit total dengan IMT arteri karotis interna pada pasien paska stroke. Hasil uji korelasi Spearman-rho menunjukkan korelasi positif antara jumlah leukosit total dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna dengan koefisien korelasi 0,621 (korelasi positif derajat kuat) dengan nilai $p = 0,000$ (bermakna). Hubungan ini mendukung teori bahwa leukosit sebagai marker inflamasi berhubungan dengan peningkatan ketebalan tunika intima media dan aterosklerosis. Aterosklerosis dianggap sebagai suatu penyakit inflamasi sebab sel yang berperan pada lesi awal yang berupa makrofag berasal dari monosit dan limfosit merupakan hasil proses inflamasi.¹² Aterogenesis dikenali dengan beberapa fase yang saling berhubungan. Fase satu terjadi akumulasi dan modifikasi lipid (oksidasi, agregasi, proteolisis) dalam dinding arteri, yang selanjutnya mengakibatkan aktivasi inflamasi endotel. Pada fase kedua terjadi rekrutmen elemen inflamasi ke dalam tunika intima vaskuler yang dipengaruhi oleh ekspresi molekul adhesi, seperti *VCAM-1*, *P* dan *E-selectin* di permukaan endotel. Pada fase ketiga aktivasi makrofag dan limfosit yang mensekresi berbagai sitokin dan *growth factors* yang

selanjutnya mengakibatkan akumulasi sel busa. Fase keempat terjadi diferensiasi, proliferasi dan migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima. Plak aterosklerosis terdiri dari akumulasi ekstraseluler lipid, sel otot polos, jaringan ikat dan glukosaminoglikan. Lesi dini aterosklerosis adalah berupa *fatty streak*, merupakan murni suatu proses inflamasi, yang terdiri dari *monocyte derived macrophages* dan T limfosit yang dikemudian hari akan berkembang menjadi *fibrous plaque*.^{16,17} Kondisi inflamasi ini akan menyebabkan leukosit dari sumsum akan dikerahkan ke sirkulasi.²³

Hasil penelitian ini juga sesuai penelitian terdahulu bahwa jumlah leukosit telah dikaitkan dengan aterosklerosis dan merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Lee et al. mendapatkan hubungan antara jumlah leukosit dengan insiden penyakit jantung koroner ($p < 0,001$) dan stroke ($p < 0,001$) dan dengan kematian akibat penyakit kardiovaskuler ($p < 0,001$).⁶ Mitchell SE et al. menemukan hubungan antara jumlah leukosit dengan peningkatan ketebalan maksimum plak arteri karotis interna, pada ras hispanik.⁷

Hasil analisis ROC menunjukkan bahwa jumlah leukosit total pada pasien paska stroke iskemik dapat digunakan untuk menilai hubungannya dengan aterosklerosis. Nilai *Cut off point* 7300 sel/mm^3 , mempunyai sensitifitas 81,8 % dan spesifisitas 58,3 %. Hasil uji diagnostik juga menunjukkan bahwa jumlah leukosit total $\geq 7300 \text{ sel/mm}^3$, walaupun nilai tersebut masih dalam batas normal, cukup sensitif (sensitivitas = 81,8 %) untuk menduga kejadian aterosklerosis, akan tetapi tidak cukup spesifik (spesifisitas = 58,3 %) dan memiliki nilai duga positif yang kurang 47,3 % dengan nilai akurasi 65,7 %. Hasil analisis data ini

menunjukkan bahwa pemeriksaan jumlah leukosit total darah sirkulasi berhubungan dengan kejadian aterosklerosis dan dapat dijadikan marker untuk menduga kejadian aterosklerosis pada arteri karotis intena, namun masih perlu pemeriksaan lain untuk meningkatkan spesifitas dan akurasinya. Hal ini karena jumlah leukosit dalam sirkulasi darah dipengaruhi oleh banyak faktor. Penyebab peningkatan jumlah leukosit didasari dua penyebab dasar yaitu pertama merupakan reaksi yang cepat dari sumsum tulang normal terhadap stimulasi eksternal yaitu infeksi, inflamasi (nekrosis jaringan, infark, luka bakar arthritis), *stress* (*over exercise*, kejang, kecemasan, anestesi), obat (koertikosteroid, lithium, β agonist), trauma (splenektomi), anemia hemolitik. Kedua adalah efek dari kelainan sumsum tulang primer, leukemia akut, leukemia kronis, kelainan mieloproliferatif.²⁹

Perhitungan Rasio Prevalen (RP) dari tabel 2x2 menunjukkan bahwa subyek yang mempunyai jumlah leukosit total sama atau lebih besar dari 7300 sel/mm³ mempunyai kemungkinan 6,3 kali terjadi aterosklerosis pada arteri karotis interna, Hasil penelitian sesuai dengan penelitian terdahulu mendapatkan hubungan jumlah leukosit ≥ 7000 sel/mm³ memiliki risiko 1,8 kali kejadian penyakit jantung koroner, $p < 0,001$, 2,0 kali risiko kejadian stroke $p = 0,001$, dan 2,3 kali risiko kematian akibat penyakit kardiovaskuler $p < 0,001$.⁶ Peneliti lain menemukan hubungan antara jumlah leukosit dengan ketebalan maksimum plak arteri karotis interna / *maximal internal carotid plaque thickness* (MICPT), terutama pada ras hispanik, ras yang memiliki risiko stroke dan penyakit vaskuler

lain yang tinggi. Jumlah leukosit ≥ 7300 sel/mm³ berhubungan dengan ketebalan maksimal plak arteri karotis interna.⁷

Beberapa faktor risiko aterosklerosis dan stroke seperti hipertensi, DM, perokok, dislipidemia, telah diketahui berhubungan dengan inflamasi dan leukosit, pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan faktor risiko lain dengan jumlah leukosit total, hal ini disebabkan karena pengukuran variabel faktor risiko kadar gula darah, profil lipid pada penelitian ini dilakukan pada subyek paska stroke yang sebagian besar kontrol rutin sehingga faktor risiko sudah terkendali.

Hasil analisis bivariat mendapatkan bahwa selain jumlah leukosit total, kadar HDL, usia lebih dari 55 tahun dan obesitas berhubungan secara bermakna dengan aterosklerosis pada pasien paska stroke iskemik. Kepustakaan menyebutkan pada usia lanjut kemunduran anatomi dan sistem vaskuler otak akan mempercepat proses aterosklerosis. Jenis kolesterol yang paling berhubungan dengan aterogenesis adalah LDL, sedangkan HDL dikatakan bersifat protektif terhadap penyakit jantung aterosklerosis karena HDL berfungsi memfasilitasi pembuangan kolesterol. Penelitian ini didapatkan hubungan bahwa kenaikan kadar HDL akan menurunkan kemungkinan terjadinya aterosklerosis. hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan kenaikan HDL 1 mmol (38,7 mg %) menurunkan terjadinya stroke sebesar 47 %.^{12,18} Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan LDL dengan aterosklerosis karena pada subyek penelitian ini rerata kadar LDL dalam batas normal, karena telah mendapat statin sebagai penurun kolesterol.

Obesitas pada penelitian ini berhubungan dengan aterosklerosis, pada beberapa literatur disebutkan obesitas merupakan predisposisi untuk meningkatkan kadar kolesterol total dan trigliserida, hipertensi menurunkan kadar kolesterol HDL, dan hipertensi.^{12,18} Pada penelitian ini rata-rata BMI subyek menunjukkan berat badan lebih dan 9 orang mengalami obesitas.

Analisis multivariat dengan regresi logistik didapatkan bahwa faktor yang berhubungan dengan aterosklerosis arteri karotis interna adalah jumlah leukosit total, umur dan obesitas. Kekuatan hubungan dilihat dari Rasio Prevalen (RP) dari yang terbesar adalah umur (RP = 99,99), jumlah leukosit total (RP = 25,50) dan obesitas (RP = 6,34).

Hubungan leukosit total sebagai marker inflamasi dengan proses aterosklerosis terkait dalam peranan inflamasi dan infeksi sebagai faktor risiko aterosklerosis. Dekade terakhir infeksi akut dan kronik serta inflamasi memperoleh perhatian serius, sehubungan dengan kemampuannya untuk mengubah faktor risiko independen menjadi lebih potensial untuk menimbulkan stroke. Bukti-bukti menyokong konsep awal bahwa migrasi sel-sel radang (makrofag, limfosit T) ke dinding arteri sangat erat kaitannya dengan perubahan vaskular yang menuju ke arah terjadinya aterosklerosis.²⁰

Inflamasi dan infeksi berkaitan dengan aterogenesis, khususnya melalui aktivasi dan proliferasi makrofag, sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah. Inflamasi dan infeksi ditandai dengan dikeluarkannya berbagai macam protein plasma ke dalam darah, antara lain CRP, interleukin-6, Infeksi kronis dari beberapa virus dan bakteri diduga berhubungan dengan proses aterosklerosis, hal

ini ditunjang dengan ditemukannya virus dan bakteri seperti *cytomegalovirus*, *chlamydia pneumoniae*, dan *helicobacter pylori* pada plak aterosklerosis.^{19,23,30}

Keterbatasan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional belah lintang (cross sectional) yang tidak dapat menjelaskan hubungan sebab akibat atau faktor risiko, sehingga penelitian ini hanya melihat hubungan antara jumlah leukosit total dengan aterosklerosis dan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna.

Beberapa faktor yang mempengaruhi peningkatan jumlah leukosit total dalam sirkulasi darah belum diperiksa dengan baik, mengingat pemeriksaan pada penelitian ini relatif sederhana. Faktor risiko infeksi kronis dan faktor risiko inflamasi sistemik yang berhubungan erat dengan peningkatan leukosit belum diperiksa. Pemeriksaan serologi untuk infeksi, seperti serologi *cytomegalovirus*, *chlamydia pneumoniae*, dan *helicobacter pylori* dan marker inflamasi lain seperti CRP, TNF- α , fibrinogen dan interleukin dapat dilakukan untuk penelitian lebih lanjut, sehingga dapat diketahui peranan inflamasi sistemik dan infeksi sekunder pada kejadian aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik.

Keterbatasan lain dari penelitian ini yaitu subyek penelitian ini diambil dari poliklinik saraf RSUP Dr.Kariadi dengan jumlah sampel yang terbatas, sehingga belum bisa menggambarkan populasi paska stroke iskemik secara klinis yang sebenarnya dan sebagian besar faktor risiko telah terkendali dengan pengobatan rutin.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

1. Terdapat korelasi positif kuat antara jumlah leukosit total dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik.
2. Jumlah sel leukosit total 7300 sel/mm^3 , merupakan titik potong/ *cut off point* terjadinya aterosklerosis pada pasien paska stroke.
3. Jumlah leukosit total lebih besar atau sama dengan 7300 sel/mm^3 , walaupun masih dalam batas normal, pada pasien paska stroke iskemik berhubungan dengan kejadian aterosklerosis dan mempunyai kemungkinan 6,3 kali terjadi aterosklerosis pada arteri karotis interna.
4. Faktor-faktor yang berhubungan dengan aterosklerosis pada pasien paska stroke iskemik pada penelitian ini adalah usia, jumlah leukosit total dan obesitas.

6.2. Saran

1. Penelitian lebih lanjut dengan menggunakan marker inflamasi lain seperti CRP, fibrinogen, *interleukin-1*, *cellular adhesion molecule* dan serologi infeksi seperti immunoglobulin *cytomegalovirus*, *clamydia pneumonia* dan *helicobacter pylory*, untuk melihat hubungan inflamasi dan infeksi pada kejadian aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien paska stroke iskemik.

2. Pada pengelolaan pasien paska stroke iskemik dengan usia tua dan obesitas jika didapati jumlah leukosit total lebih dari atau sama dengan 7300 sel/mm^3 , walaupun angka ini masih dalam batas normal, dapat digunakan sebagai marker untuk *screening* aterosklerosis, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan USG duplex arteri karotis interna untuk mengetahui proses aterosklerosis, sehingga dapat dilakukan manajemen lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jones DL, Adams R, Carnethon M, Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke Statistik -2009 Update. A report Form the American Heart Association Statistic Committee and Stroke Statistic Subcommitte.. *Circulation* 2009 ;119-20
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional 2007 Riset Bidang Kesehatan 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2007
3. Gorelick P, Han J, Huang Y, Wong KS. Epidemiology. in Kim JS, Caplan RL, WongKS (editors). *Intracranial atherosclerosis*. Singapore:Wiley-Blackwell. 2008;33-42
4. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S. Carotid intima-Media Thickness and Plaque Characteristics as a Risk Factor for Stroke in Japanese Elderly Men. *Stroke* 2004;35:2788-94.
5. Lee EJ, Kim HJ, Bae JM, Kim JC, Han H.J, Park CS. Relevance off Common Carotid Intima-Media Thickness and Carotid Plaque as Risk Factors for Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Neuroradiol* 2007; 28:916–19
6. Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Lloyd E. Chambless, Shahrar E, Wolfe DA. White Blood Cell Count and Incidence off Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke and Mortality from Cardiovascular Disease in African-American and White Men and Women. *Am J Epidemiol* 2001;154;758-64

7. Elkind MS, Cheng J, Boden B, Albala, Myunghee C. Park MC , Ralph L, Sacco. Elevated White Blood Cell Count and Carotid Plaque Thickness : The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2001;32;842-9
8. Elkind MS, Sciacca R, Albala B, Homma S, Marco R, Tullio D. Leukocyte Count Is Associated With Aortic Arch Plaque Thickness. *Stroke* 2002;33;2587-92
9. Grau AJ. Leukocyte Count as an Independent Predictor off Recurrent Ischemic Events. *Stroke* 2004;35;1147-52
10. Sen S, Hinderliter A, Sen PK, Simmons J, Vicky A, LeGrys, et al. Association off Leukocyte Count With Progression off Aortic Atheroma in Stroke/Transient Ischemic Attack Patients. *Stroke* 2007; 1-5
11. Noerjanto M . Management off Acute Stroke . Masalah-masalah dalam Diagnosis Stroke Akut. Semarang. BP Universitas Diponegoro. 2002
12. Junaidi I . Pencegahan dan Pengobatan Stroke. Jakarta: Buana Ilmu Populer. 2000; 4-28
13. Victor M . Ropper AH. Principles off Neurology 7thed . New York : McGraw Hill 2001 ; 821-924
14. Gusev E, Skvort V . Brain Ischemia 1st ed. New York : Kluwer Academic . 2003;1-72
15. Suroto. The Biomoleculer aspec off Acute Ischemic Stroke . Management off Acute Stroke .Neurology up date. Temu Regional Neurologi XIX. Tanggal 5-7 Juli di Semarang. B P Diponegoro. 2002 ;23-25

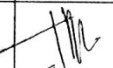

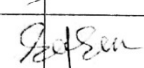
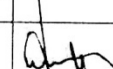
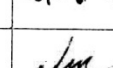
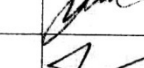

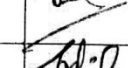
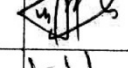
16. Susilowati R, Dahlan P, Haryana SM . Post acute stroke: The Biomolecular aspect dalam Soetedjo, Duarsa AB, ed. Management off Post Stroke. Neurology up date. Temu Regional Neurologi XIX. Tanggal 5-7 Juli di Semarang. B P Diponegoro. 2002 ;28-30
17. Ahmad A. Neurorestorasi dan neurorehabilitasi pada pasien stroke. Dalam: Goffir A, ed. Manajemen komprehensif stroke. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press 2007;98-100.
18. Tugasworo D . Prevensi sekunder stroke. dalam Soetedjo, Duarsa AB, editor. Management off Post Stroke Neurology up date. Temu Regional Neurologi XIX. Tanggal 25 juli 2002. B P Diponegoro 2002 ; 37-67
19. Russel R. Atheroclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med 1999 ; 115-125
20. Davis NE. Atherosclerosis—An Inflammatory Process. J Insur Med 2005;37:72-5
21. Larry B, Adam R, Albert MJ, Appel LJ, Bushnell CD, Culebras A. et all. Primary Prevention off Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council. Circulation 2006;113:e873-e923
22. Midori A, Yenari D. Pathophysiology off acute ischemic stroke . CCJM. 2004;71 :S25-S27
23. Perttu J, Lindsberg , Grau AJ. Inflammation and Infections as Risk Factors for Ischemic Stroke . *Stroke* 2003;34;2518-32

24. Silver B. Carotid ultrasound. Available from: URL:
<http://www.eMedicine.com>. 2008
25. Potter K, Green DJ, Reed CJ, Woodman, Watt GF, Quillan, et al. Carotid intima-medial thickness measured on multiple ultrasound frames: evaluation of a DICOM-based software system. *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5:29
26. Baratawidjaja KG. *Imunologi Dasar*. Ed6. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2004;153-170
27. Ronald A, Sacher, Richard A, Pherson. alih bahasa : BU.Pendit D.Wulandari. *Tinjauan klinis hasil pemeriksaan laboratorium*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC 2005;21-62
28. Hoffbrand AV, Petit JE, *Essential haematology*. Edisi 4. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC 2005;104-9
29. Abramson N, Melton B. Leukocytosis : Basic off clinical Assessment. [cited 6 April 2006] Available from : <http://www.aafp.org/afp/20001101/2053.html>
30. Jialing F, Tarou W. Inflammatory Reaction in the Pathogenesis Atherosclerosis. *J Atheros Thrombus* 2007;10 ; 63-69
31. Kurkschiev TT, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes. *Cardiovascular* 2002 ;56; 277–283
32. Sastroasmoro S, Ismaet S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Ed2. Jakarta CV Sagung Seto 2002;270

LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal 25 November 2010 atas:

Nama Mahasiswa : dr. Agus Supriyatna
 Bagian : Ilmu Penyakit Saraf
 Judul : Hubungan Jumlah Leukosit Total dengan Ateroklerosis Arteri Karotis Interna pada Pasien Paska Stroke Iskemik

NO	NAMA	NARASUMBER	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	Dr. Aris Catur Bintoro, SpS	Pembimbing I		14/12/2010
2.	Prof.dr.MI. Widiastuti,PAK,SpS(K),M.Sc	Pembimbing II		14/12/2010
3.	Prof.Dr.dr.H.Tjahjono, SpPA,(K),FIAC	Penguji		14/12/2010
4.	Prof.dr.Amin Husni, PAK,SpS(K),M.Sc	Penguji		14/12/2010
5.	Prof.dr.Edi Dharmana, PhD,Sp.ParK	Penguji		14/12/2010
6.	Dr.Dwi Pudjonarko,M.Kes,SpS	Penguji		14/12/2010
7.	Dr.dr. Wunarto, Sp.MK,Sp.M(K)	Penguji		
8.	dr. Neni Susilaningsih, M.Si	Penguji		14/12/2010
9.	Dr.dr.Andrew Johan, M Si	Penguji		14/12/2010



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
DAN RS dr KARIADI SEMARANG
Sekretariat : Kantor Dekanat Lt.3 FK Undip
Jl. Dr. Sutomo 18, Semarang
Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905



ETHICAL CLEARANCE
No.90 /EC/FK/RSDK/2009

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP. dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah Usulan Penelitian dengan judul :

**FAKTOR RISIKO GIZI DAN GAYA HIDUP PADA STROKE NON
HEMORAGIK DENGAN DERAJAT ATROSKLEROSIS PADA
PENDERITA PASKA STROKE**

Peneliti Utama : dr. Dodik Tugaworo, Sp.S(K)
Pembimbing : Prof.Dr.dr.Endang Purwaningsih, MPH, Sp.GK

Anggota Peneliti : 1. Ai Sri Kosnayani, M.Si
2. dr. Agus Darmawan
3. dr. I. Ketut Cakra
4. dr. Anung Sari Anandita
5. dr. Risa Puista K
6. dr. Agus Supriyatna
7. dr. Haryo teguh

Penelitian : Dilaksanakan di RSUP dr. Kariadi Semarang

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004

Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.

Semarang, 12 September 2009

Fakultas Kedokteran Undip
Dekan

dr. Djoto, PAK, Sp KK(K)
NIP. 130 368 078

Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi
Ketua

Prof. Dr. dr. Tjahjono, Sp PA(K), FIAC
NIP. 130 368 076

JUDUL PENELITIAN :

**“HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT TOTAL DENGAN
ATEROSKLEROSIS ARTERI KAROTIS INTERNA PADA PENDERITA
PASKA STROKE ISKEMIK”**

INSTALASI PELAKSANA : RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

Persetujuan Setelah Penjelasan **(INFORMED CONSENT)**

Berikut ini naskah yang akan dibacakan pada Responden/keluarga responden penelitian :

(a.l. berisi penjelasan apa yang akan dialami oleh responden mis : diwawancara, diambil darah, dilakukan USG Karotis Duplex, risiko penelitian, keuntungan penelitian, kerahasiaan data dan kesukarelaan ikut penelitian).

Bapak/Ibu/Sdr Yth

Anda terpilih sebagai responden penelitian yang berhubungan dengan Jumlah leukosit total, faktor risiko lainnya pada penderita stroke yang anda/keluarga anda alami.

Tindakan yang akan Bapak/Ibu/saudara alami :

- Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik dan klinis neurologi, dengan wawancara dan menggunakan palu refleks serta senter
- Pemeriksaan laboratorium dengan pengambilan darah
- Pemeriksaan USG Karotis Duplex

Penelitian ini mempunyai risiko berupa rasa sakit sewaktu pengambilan darah.

Keuntungan Bapak/Ibu/saudara ikut dalam penelitian ini adalah mengetahui kadar jumlah leukosit total dan beberapa pemeriksaan lainnya serta ketebalan tunika intima media arteri karotis sebagai faktor risiko stroke yang anda/keluarga anda alami sehingga dikemudian hari dapat digunakan sebagai indikator keberhasilan pengobatan yang dijalani.

Setiap data (anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil laboratorium dan hasil USG Karotis Duplex) dijamin kerahasiaannya.

Sebagai responden keikutsertaan ini bersifat sukarela, setiap waktu Bapak/Ibu/saudara dapat mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa mengurangi kualitas terapi yang dijalani.

Bapak/Ibu/saudara dapat menghubungi kami sebagai peneliti :

Nama : dr. Agus Supriyatna
 Alamat : Jl. Wonosari I Semarang
 HP : 081390511907

Terima kasih atas kerjasama Bapak/Ibu/saudara.

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya

Nama: MUSIRI

Alamat : Candi Pawon timur 10/17

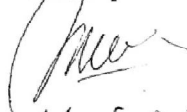
menyatakan

SETUJU / TIDAK SETUJU

untuk ikut sebagai responden penelitian.

Semarang 3-01-2010


Peserta penelitian


 (MUSIRI)

Saksi


 (.....)

Peneliti


 (dr. Agus Supriyatna)

KUESIONER

1. Nama :

.....

2. Tgl lahir / Umur :

.....

3. Pekerjaan :

.....

4. Alamat :

.....

Telpon

Rumah/Hp.....

.....

5. No RM :

KUISIIONER DATA UMUM DAN KLINIK

No	Data	Jawaban	Keterangan
1	Jenis Kelamin : 1. Laki – laki 2. Wanita	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
2	Status Perkawinan : 1. Menikah 3. Duda 2. Janda 4. Tidak/belum menikah	1. <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/> 4. <input type="checkbox"/>	
3	Pendidikan : 1. SD 4. Universitas 2. SLTP 5. Tidak sekolah 3. SLTA	1. <input type="checkbox"/> 4. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/> 5. <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/>	
4	Pekerjaan : 1. PNS / ABRI 4. Pensiunan 2. Pegawai Swasta 5. Tidak bekerja 3. Wiraswasta 6.	1. <input type="checkbox"/> 4. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/> 5. <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 6. <input type="checkbox"/>	
5	Lama Perawatan (hari) : 1. < 7hr 2. 7- 14 hr 3. > 14 hr	1. <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	MRS tgl: KRS tgl:
6	Penggunaan kontrasepsi hormonal : 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
7	Hipertensi : 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
8	DM : 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
9	Jantung : 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
10	COPD 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	

11	Merokok > 1 btg/hr 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
13	Riwayat demam 3 bulan terakhir 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
14	Riwayat batuk lama 3 bulan terakhir 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
15	Riwayat sakit kencing 3 bulan terakhir 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
16	Riwayat sakit saluran cerna 3 bulan terakhir 1. Ya 2. Tidak	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>	
PEMERIKSAAN FISIK			
17	Tinggi badan		
18	Berat Badan		
19	BMI		
20	Sistolik saat kontrol di RSDK		
21	Diastolik saat kontrol di RSDK		
22	Nadi saat kontrol di RSDK :		
23	RR saat kontrol di RSDK :		
24	Suhu saat kontrol di RSDK :		
PEMERIKSAAN NEUROIMEJING			
27	Doppler Carotis Ketebalan IMT :	 ...mm	

PEMERIKSAAN LABORATORIUM			
28	Kadar Hb (gr%) :		
29	Jumlah Leukosit (per mm ³) :		
30	Jumlah Trombosit (per mm ³) :		
31	Nilai Hematokrit (gr%) :		
32	Fibrinogen :		
33	Kadar Glukosa Darah Puasa (mg%) :		
34	Kadar Glukosa 2 jam PP (mg%) :		
35	Kadar HbA1C :		
36	Kadar Kolesterol (mg%) :		
37	Kadar Trigliserida (mg%) :		
38	Kadar LDL :		
39	Kadar HDL :		
40	Asam urat :		
PEMERIKSAAN PENUNJANG			
72	Elektro Kardiografi (EKG) 1. Normo Sinus Rhytm (NSR) 3. Iskemik/ Infark 2. AF 4.	1. <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/> 4. <input type="checkbox"/>	
TERAPI			

Semarang,2009

Petugas pencatat

_____ (Nama terang)

DATA SUBYEK PENELITIAN

Pasien	Umur	Sex	Status	Pendidikan	Pekerjaan	Onset	Riw DM	Riw HT	Riw Rokok	TB	BB	LPI	BMI	St Gizi
1	60	L	Kawin	3	4	6	1	1	1	163	49	72	18	kurus
2	56	L	Kawin	4	1	9	2	1	2	163	60	91	23	normal
3	74	L	Kawin	2	4	2	2	1	2	160	45	80	18	kurus
4	52	L	Kawin	3	3	10	2	1	2	158	61	87	24	overweig
5	57	L	Kawin	4	1	16	2	1	2	162	66	92	25	overweig
6	52	L	Kawin	3	1	14	2	1	1	173	70	106	23	normal
7	55	L	Kawin	3	1	8	1	1	2	158	80	102	32	obesitas
8	50	L	Kawin	3	1	11	2	1	1	170	65	92	22	normal
9	64	L	Kawin	4	4	13	2	1	2	168	70	93	24	overweig
10	54	L	Kawin	4	4	7	2	2	2	165	82	98	30	obesitas
11	54	L	Kawin	3	2	8	2	1	2	180	85	89	26	obesitas
12	60	L	Kawin	3	4	8	1	2	1	155	68	96	28	obesitas
13	55	L	Kawin	3	2	10	2	1	2	163	65	86	24	overweig
14	60	L	Kawin	4	4	8	2	2	2	170	60	84	21	normal
15	70	L	Kawin	4	1	12	1	2	2	164	50	85	19	normal
16	57	L	Kawin	4	1	3	2	1	2	170	96	106	33	obesitas
17	69	L	Kawin	1	4	11	2	1	1	161	56	80	22	normal
18	51	L	Kawin	4	1	6	2	1	2	157	60	89	24	overweig
19	55	L	Kawin	3	1	8	2	1	2	155	60	91	25	overweig
20	57	L	Kawin	4	1	5	2	1	2	168	69	89	24,4	overweig
21	68	L	Kawin	4	4	14	1	2	1	156	60	85	27,9	obesitas
22	62	L	Kawin	3	4	7	2	1	2	163	78	92	29,4	obesitas

23	52	L	Kawin	4	1	6	2	1	1	165	70	92	25,7	obesitas
24	58	P	Kawin	2	4	5	1	1	2	147	55	96	25	overweig
25	50	P	Kawin	4	1	3	1	1	2	152	60	90	25	overweig
26	54	P	Kawin	4	1	7	2	1	2	148	49	76	22	normal
27	58	P	Kawin	1	5	3	1	1	2	157	55	92	22	normal
28	54	P	Kawin	3	5	6	2	1	2	160	57	84	22	normal
29	45	P	Kawin	3	1	2	1	1	2	156	49	82	20	normal
30	54	P	Kawin	3	5	3	2	1	2	157	56	75	23	normal
31	71	P	janda	5	5	5	2	1	2	150	44	87	20	normal
32	68	P	Kawin	2	4	6	1	1	2	147	55	96	25	overweig
33	53	P	Kawin	3	4	8	2	1	2	153	52	75	22	normal
34	49	P	Kawin	3	4	3	1	1	2	165	58	85	21	normal
35	56	P	Kawin	2	6	8	2	1	2	150	58	84	26	obesitas

Pasien	Sistole	Diastole	Hipertensi	Suhu	IMT	Aterosklerosis	Leukosit	GDP	GD2PP	HbA1C	CholTotal	TG	LDL	HDL
1	130	80	1	36,5	0,6	Tidak	5630	87	216	6	134	111	64	52
2	130	80	1	37	1,3	Ya	6830	104	171	6,3	195	284	105	39
3	140	90	2	36,5	1	Tidak	8580	99	135	5	148	70	72	46
4	150	100	2	36,8	0,9	Tidak	6970	132	254	8,7	138	111	72	45
5	150	100	1	37	0,6	Tidak	6670	82	150	4,9	171	76	107	46
6	120	70	1	37	0,7	Tidak	7670	129	292	7,3	137	185	81	32
7	130	80	1	36	1,1	Ya	7600	120	205	7,4	176	83	116	31
8	130	90	2	36,7	0,8	Tidak	8610	97	107	5,2	174	67	116	44
9	120	80	1	36,5	0,7	Tidak	4630	88	109	5,7	151	92	84	38
10	170	80	2	37	0,8	Tidak	8380	101	119	5,2	195	117	122	45
11	150	90	2	36,8	0,9	Tidak	11000	104	163	6	127	127	82	26
12	130	80	1	37	1,1	Ya	9150	145	384	7,4	171	160	99	33
13	160	100	2	36,5	0,6	Tidak	6710	94	208	5,3	169	97	88	41
14	145	80	2	36,8	0,6	Tidak	5760	113	158	6,3	216	89	126	57
15	120	70	1	37	0,6	Tidak	6790	108	195	5,5	172	60	114	42
16	160	90	2	36,8	1	Ya	7000	87	125	5,4	139	101	86	42
17	130	80	1	37	0,7	Tidak	7010	101	190	6,1	195	85	116	51
18	180	110	2	37	1,3	Ya	7890	100	143	5,7	176	43	103	38
19	140	90	2	37	0,6	Tidak	6800	112	97	6,1	154	120	87	37
20	140	90	2	36	1,1	Ya	11000	94	113	5,6	203	165	155	39
21	130	80	1	37	0,6	Tidak	6450	135	269	7,1	210	69	125	47
22	150	100	2	36,5	1	Ya	8560	101	273	6,2	180	94	116	45
23	170	100	2	37	1	Ya	10200	106	182	4,5	296	248	172	50

24	160	90	2	36,8	0,5	Tidak	6480	123	177	7,5	303	377	128	41
25	130	90	2	36,5	0,5	Tidak	5720	309	383	9,1	245	79	128	54
26	130	90	2	36,5	0,6	Tidak	4430	98	101	4,6	201	134	115	42
27	160	80	2	36	0,5	Tidak	8000	107	157	6,1	205	95	129	45
28	130	80	1	36,7	0,7	Tidak	7960	121	291	6,1	152	111	77	50
29	140	100	2	36,8	0,6	Tidak	6850	177	236	10,8	222	93	147	56
30	160	100	2	37	0,7	Tidak	8000	89	164	6	211	168	112	44
31	130	80	1	37	1,2	Ya	8300	92	166	6	221	83	158	46
32	160	90	2	37	0,8	Tidak	9800	123	177	9,3	303	377	128	41
33	150	80	2	36	0,9	Tidak	7790	98	124	4,5	208	114	105	51
34	150	100	2	37	0,8	Tidak	10200	108	123	6	208	137	121	47
35	200	100	2	37	1	Ya	9540	122	145	5,8	145	59	95	38

HASIL ANALISIS DATA

Jumlah Leukosit

Descriptives

				Statistic	Std. Error
Jumlah Leukosit	Mean			7684.57	274.140
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		7127.45	
		Upper Bound		8241.69	
	5% Trimmed Mean			7676.43	
	Median			7670.00	
	Variance			2630354.958	
	Std. Deviation			1621.837	
	Minimum			4430	
	Maximum			11000	
	Range			6570	
	Interquartile Range			1870	
	Skewness			.227	.398
	Kurtosis			-.162	.778

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Jumlah Leukosit	.118	35	.200(*)	.973	35	.543

* This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Ketebalan Tunika Intima

Descriptives

				Statistic	Std. Error
Ketebalan Tunika Intima	Mean			.811	.0393
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		.732	
		Upper Bound		.891	
	5% Trimmed Mean			.802	
	Median			.800	
	Variance			.054	
	Std. Deviation			.2323	
	Minimum			.5	
	Maximum			1.3	
	Range			.8	
	Interquartile Range			.4	
	Skewness			.540	.398
	Kurtosis			-.743	.778

Tests of Normality

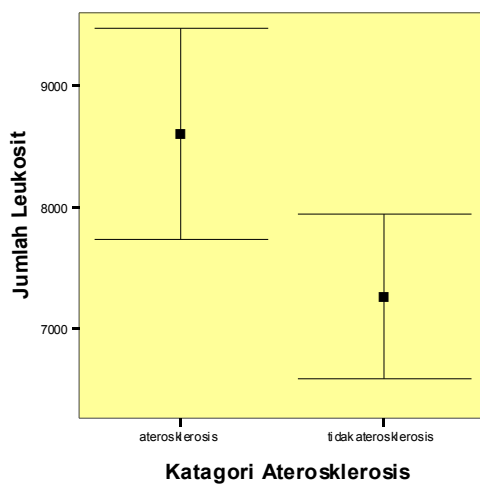
	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ketebalan Tunika Intima	.170	35	.012	.919	35	.013

a. Lilliefors Significance Correction

Correlations

			Jumlah Leukosit	Ketebalan Tunika Intima
Spearman's rho	Jumlah Leukosit	Correlation Coefficient	1.000	.621(**)
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	35	35
	Ketebalan Tunika Intima	Correlation Coefficient	.621(**)	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	35	35

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



Error Bars show 95,0% CI of Mean

Uji beda rerata

Group Statistics

	Kategori Aterosklerosis	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Jumlah Leukosit	aterosklerosis	11	8604.55	1295.950	390.744
	tidak aterosklerosis	24	7262.92	1602.448	327.098
Kolesterol LDL	aterosklerosis	11	116.09	32.058	9.666
	tidak aterosklerosis	24	107.25	22.244	4.541
Kolesterol HDL	aterosklerosis	11	40.64	5.801	1.749
	tidak aterosklerosis	24	44.75	7.255	1.481
BMI	aterosklerosis	11	25.7727	4.64372	1.40014
	tidak aterosklerosis	24	23.2458	2.69911	.55095
Tek.sistole kontrol	aterosklerosis	11	150.91	23.856	7.193
	tidak aterosklerosis	24	142.29	15.035	3.069
Tek.diastole kontrol	aterosklerosis	11	90.91	10.445	3.149
	tidak aterosklerosis	24	87.08	9.546	1.949
Kadar GDS	aterosklerosis	11	106.36	16.693	5.033
	tidak aterosklerosis	24	118.17	45.491	9.286
Kadar GD2PP	aterosklerosis	11	185.64	79.344	23.923
	tidak aterosklerosis	24	185.83	72.315	14.761
Kadar HbA1C	aterosklerosis	11	5.9364	.88913	.26808
	tidak aterosklerosis	24	6.4750	1.59108	.32478
Ketebalan Tunika Intima	aterosklerosis	11	1.100	.1183	.0357
	tidak aterosklerosis	24	.679	.1250	.0255

Test Statistics(b)

	BMI	Tek.sistole kontrol	Tek.diastole kontrol	Jumlah Leukosit	Kadar GDS	Kadar GD2PP
Mann-Whitney U	82.000	108.500	107.500	63.000	111.500	131.000
Wilcoxon W	382.000	408.500	407.500	363.000	177.500	197.000
Z	-1.786	-.853	-.913	-2.452	-.729	-.036
Asymp. Sig. (2-tailed)	.074	.393	.361	.014	.466	.972
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.078(a)	.409(a)	.390(a)	.013(a)	.472(a)	.986(a)

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kategori Aterosklerosis

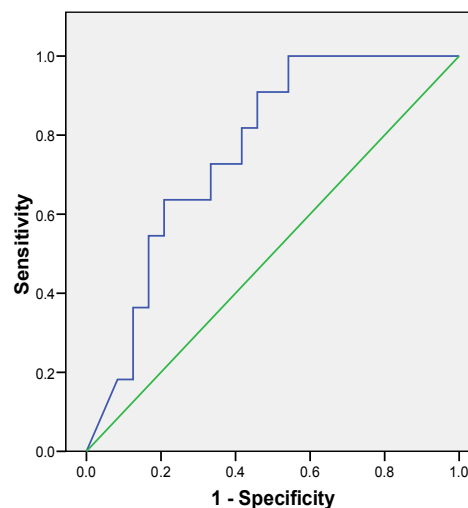
	Kadar HbA1C	Kolesterol Total	Trigliserida	Kolesterol LDL	Kolesterol HDL	Ketebalan Tunika Intima
Mann-Whitney U	112.500	121.500	117.000	124.000	85.000	.000
Wilcoxon W	178.500	187.500	183.000	424.000	151.000	300.000
Z	-.695	-.373	-.533	-.285	-1.674	-4.752
Asymp. Sig. (2-tailed)	.487	.709	.594	.776	.094	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.494(a)	.713(a)	.612(a)	.793(a)	.099(a)	.000(a)

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): Jumlah Leukosit

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
4429.00	1.000	1.000
4530.00	1.000	.958
5130.00	1.000	.917
5675.00	1.000	.875
5740.00	1.000	.833
6105.00	1.000	.792
6465.00	1.000	.750
6575.00	1.000	.708
6690.00	1.000	.667
6750.00	1.000	.625
6795.00	1.000	.583
6815.00	1.000	.542
6840.00	.909	.542
6910.00	.909	.500
6985.00	.909	.458
7005.00	.818	.458
7305.00	.818	.417
7635.00	.727	.417
7730.00	.727	.375
7840.00	.727	.333
7925.00	.636	.333
7980.00	.636	.292
8150.00	.636	.208
8340.00	.545	.208
8470.00	.545	.167
8570.00	.455	.167
8595.00	.364	.167
8880.00	.364	.125
9345.00	.273	.125
9670.00	.182	.125
10000.00	.182	.083
10600.00	.091	.042
11001.00	.000	.000

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

The test result variable(s): Jumlah Leukosit has at one tie between the positive actual state group and negative actual state group.

- a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of consecutive ordered observed test values.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Jumlah Leukosit

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.761	.080	.014	.604	.919

The test result variable(s): Jumlah Leukosit has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Crosstabs

Leukosit>7300 * Katagori Aterosklerosis Crosstabulation

			Katagori Aterosklerosis		Total
			aterosklerosis	tidak aterosklerosis	aterosklerosis
Leukosit>7300	>=7300	Count	9	10	19
		% within Leukosit>7300	47.4%	52.6%	100.0%
		% of Total	25.7%	28.6%	54.3%
	<7300	Count	2	14	16
		% within Leukosit>7300	12.5%	87.5%	100.0%
		% of Total	5.7%	40.0%	45.7%
Total	Count		11	24	35
	% within Leukosit>7300		31.4%	68.6%	100.0%
	% of Total		31.4%	68.6%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.900(b)	1	.027		
Continuity Correction(a)	3.416	1	.065		
Likelihood Ratio	5.231	1	.022		
Fisher's Exact Test				.035	.030
N of Valid Cases	35				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.03.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
	Lower	Upper	Lower
Odds Ratio for Leukosit>7300 (≥ 7300 / < 7300)	6.300	1.113	35.672
For cohort Katagori Aterosklerosis = aterosklerosis	3.789	.953	15.068
For cohort Katagori Aterosklerosis = tidak aterosklerosis	.602	.378	.958
N of Valid Cases	35		

Uji Diagnostik leukosit > 7300 sel/mm³

	Ateroskerosis n (%)	Tidak aterosklerosis n (%)
≥ 7300	9	10
< 7300	2	14

Sensitivitas 0,818181818
 Spesifisitas 0,583333333
 Nilai ramal positif 0,473684211
 Nilai ramal negatif 0,875
 Akurasi 0,657142857
 Prevalensi 0,314285714

leukosit>8000 * Katagori Aterosklerosis Crosstabulation

			Katagori Aterosklerosis		Total
			aterosklerosis	tidak aterosklerosis	
leukosit>8000	leuko \geq 8000	Count	7	7	14
		Expected Count	4.4	9.6	14.0
	leuko \leq 8000	Count	4	17	21
		Expected Count	6.6	14.4	21.0
Total		Count	11	24	35
		Expected Count	11.0	24.0	35.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.734 ^b	1	.053		
Continuity Correction ^a	2.436	1	.119		
Likelihood Ratio	3.716	1	.054		
Fisher's Exact Test				.073	.060
N of Valid Cases	35				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.40.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for leukosit>8000 (leuko>=8000 / leuko<=8000) For cohort Katagori Aterosklerosis =	4.250	.938	19.263
aterosklerosis For cohort Katagori Aterosklerosis =	2.625	.941	7.320
tidak aterosklerosis N of Valid Cases	.618	.352	1.085
	35		

Leukosit>7000 * Katagori Aterosklerosis Crosstabulation

			Katagori Aterosklerosis		Total
			aterosklerosis	tidak aterosklerosis	
Leukosit>7000	>=7000	Count	10	11	21
		Expected Count	6.6	14.4	21.0
	<7000	Count	1	13	14
		Expected Count	4.4	9.6	14.0
Total	Count		11	24	35
	Expected Count		11.0	24.0	35.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.386 ^b	1	.012		
Continuity Correction ^a	4.646	1	.031		
Likelihood Ratio	7.305	1	.007		
Fisher's Exact Test				.023	.013
N of Valid Cases	35				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.40.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Leukosit>7000 (>=7000 / <7000)	11.818	1.301	107.396
For cohort Katagori Aterosklerosis = aterosklerosis	6.667	.957	46.448
For cohort Katagori Aterosklerosis = tidak aterosklerosis	.564	.366	.870
N of Valid Cases	35		

ANALISIS BIVARIAT VARIABEL KATAGORI

Katagori umur * Katagori Aterosklerosis

Crosstab

			Katagori Aterosklerosis		Total
			aterosklerosis	tidak aterosklerosis	
Katagori umur	>=55	Count	10	12	22
		% within Katagori umur	45.5%	54.5%	100.0%
		% of Total	28.6%	34.3%	62.9%
	<55	Count	1	12	13
		% within Katagori umur	7.7%	92.3%	100.0%
		% of Total	2.9%	34.3%	37.1%
Total	Count	11	24	35	
	% within Katagori umur	31.4%	68.6%	100.0%	
	% of Total	31.4%	68.6%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.407(b)	1	.020		
Continuity Correction(a)	3.797	1	.051		
Likelihood Ratio	6.207	1	.013		
Fisher's Exact Test				.027	.022
N of Valid Cases	35				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.09.

jenis kelamin * Katagori Aterosklerosis**Crosstab**

			Katagori Aterosklerosis		Total
			aterosklerosis	tidak aterosklerosis	
jenis kelamin	pria	Count	9	14	23
		% within jenis kelamin	39.1%	60.9%	100.0%
		% of Total	25.7%	40.0%	65.7%
	wanita	Count	2	10	12
		% within jenis kelamin	16.7%	83.3%	100.0%
		% of Total	5.7%	28.6%	34.3%
Total	Count	11	24	35	
	% within jenis kelamin	31.4%	68.6%	100.0%	
	% of Total	31.4%	68.6%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.846 ^b	1	.174		
Continuity Correction ^a	.951	1	.329		
Likelihood Ratio	1.972	1	.160		
Fisher's Exact Test				.259	.165
N of Valid Cases	35				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.77.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for jenis kelamin (pria / wanita)	3.214	.568	18.200
For cohort Katagori Aterosklerosis = aterosklerosis	2.348	.600	9.184
For cohort Katagori Aterosklerosis = tidak aterosklerosis	.730	.483	1.105
N of Valid Cases	35		

Katagori Dislipidemia * Katagori Aterosklerosis**Crosstab**

			Katagori Aterosklerosis		Total	
			aterosklerosis	tidak aterosklerosis		
Katagori Dislipidemia	nondislipidemia	Count	4	9	13	
		% within Katagori Dislipidemia	30.8%	69.2%	100.0%	
		% of Total	11.4%	25.7%	37.1%	
	dislipidemia	Count	7	15	22	
		% within Katagori Dislipidemia	31.8%	68.2%	100.0%	
		% of Total	20.0%	42.9%	62.9%	
	Total		Count	11	24	35
			% within Katagori Dislipidemia	31.4%	68.6%	100.0%
			% of Total	31.4%	68.6%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.004 ^b	1	.948		
Continuity Correction ^a	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.004	1	.948		
Fisher's Exact Test				1.000	.626
N of Valid Cases	35				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.09.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Katagori Dislipidemia (nondislipidemia / dislipidemia)	.952	.217	4.186
For cohort Katagori Aterosklerosis = aterosklerosis	.967	.349	2.680
For cohort Katagori Aterosklerosis = tidak aterosklerosis	1.015	.640	1.611
N of Valid Cases	35		

HDL<40 * Katagori Aterosklerosis

Crosstab

			Katagori Aterosklerosis		Total
			aterosklerosis	tidak aterosklerosis	
HDL<40	HDL<40	Count	6	4	10
		% within HDL<40	60.0%	40.0%	100.0%
		% of Total	17.1%	11.4%	28.6%
	HDL>40	Count	5	20	25
		% within HDL<40	20.0%	80.0%	100.0%
		% of Total	14.3%	57.1%	71.4%
Total	Count	11	24	35	
	% within HDL<40	31.4%	68.6%	100.0%	
	% of Total	31.4%	68.6%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.303 ^b	1	.021		
Continuity Correction ^a	3.609	1	.057		
Likelihood Ratio	5.094	1	.024		
Fisher's Exact Test				.041	.031
N of Valid Cases	35				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.14.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HDL<40 (HDL<40 / HDL>40)	6.000	1.211	29.727
For cohort Katagori Aterosklerosis = aterosklerosis	3.000	1.180	7.627
For cohort Katagori Aterosklerosis = tidak aterosklerosis	.500	.228	1.095
N of Valid Cases	35		

obesitas * Katagori Aterosklerosis**Crosstab**

			Katagori Aterosklerosis		Total
			aterosklerosis	tidak aterosklerosis	
obesitas	Obesitas	Count	6	3	9
		% within obesitas	66.7%	33.3%	100.0%
		% of Total	17.1%	8.6%	25.7%
	Tidak ob	Count	5	21	26
		% within obesitas	19.2%	80.8%	100.0%
		% of Total	14.3%	60.0%	74.3%
Total	Count	11	24	35	
	% within obesitas	31.4%	68.6%	100.0%	
	% of Total	31.4%	68.6%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.981 ^b	1	.008		
Continuity Correction ^a	4.953	1	.026		
Likelihood Ratio	6.660	1	.010		
Fisher's Exact Test				.015	.015
N of Valid Cases	35				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.83.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for obesitas (Obesitas / Tidak ob)	8.400	1.543	45.737
For cohort Katagori Aterosklerosis = aterosklerosis	3.467	1.391	8.640
For cohort Katagori Aterosklerosis = tidak aterosklerosis	.413	.161	1.059
N of Valid Cases	35		

Logistic Regression**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Parameter coding
			(1)
Katagori umur	>=55	22	1.000
	<55	13	.000
HDL<40	HDL<40	10	1.000
	HDL>40	25	.000
Leukosit>7300	>=7300	19	1.000
	<7300	16	.000
obesitas	Obesitas	9	1.000
	Tidak ob	26	.000

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	obes(1)	3.432	1.719	3.986	1	.046	30.950	1.065	899.662
	HDL_2(1)	1.848	1.379	1.795	1	.180	6.349	.425	94.792
	cutpoin2(1)	3.462	1.505	5.291	1	.021	31.874	1.669	608.854
	Umur_kat(1)	5.240	2.284	5.261	1	.022	188.585	2.143	6596.088
	Constant	-8.446	3.212	6.915	1	.009	.000		
Step 2 ^a	obes(1)	2.941	1.444	4.149	1	.042	18.942	1.117	321.122
	cutpoin2(1)	3.251	1.333	5.948	1	.015	25.807	1.893	351.742
	Umur_kat(1)	4.605	1.803	6.524	1	.011	99.990	2.920	3424.175
	Constant	-7.087	2.380	8.871	1	.003	.001		

a. Variable(s) entered on step 1: obes, HDL_2, cutpoin2, Umur_kat.

